

Criptorquidia

Autores

Dra. Silvia Gottlieb

Centro de Investigaciones Endocrinológicas,
División de Endocrinología,
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires
sgottlieb@cedie.org.ar

Prof. Dr. Rodolfo Rey

Centro de Investigaciones Endocrinológicas,
División de Endocrinología,
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires
Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
rodolforey@cedie.org.ar

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
DESARROLLO Y DESCENSO TESTICULAR	3
Fase trans-abdominal.....	7
Fase ínguino-escrotal.....	8
ANOMALÍAS EN LA POSICIÓN DE LOS TESTÍCULOS: DEFINICIONES.....	8
Epidemiología.....	9
Etiopatogenia de la criptorquidia.....	10
Criptorquidia como signo de hipogonadismo.....	14
Criptorquidia como causa del hipogonadismo.....	16
EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA.....	16
Recién nacidos.....	20
Niños de 1 a 6 meses.....	23
Niños mayores de 6 meses	23
Varones en edad puberal	25
Varón con desarrollo puberal.....	27
EVALUACIÓN QUIRÚRGICA DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA.....	28
TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA.....	28
Tratamientos hormonales en pacientes con criptorquidia.....	29
PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA.....	34
Cáncer testicular	35
Infertilidad.....	35
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39

INTRODUCCIÓN

La criptorquidia es un motivo de consulta muy frecuente en Pediatría; sin embargo, nuestros conocimientos sobre las causas y la fisiopatología de la criptorquidia siguen siendo escasos, aún a pesar de la gran cantidad de publicaciones existentes sobre el tema. Asimismo, el enfoque diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con criptorquidia siguen generando controversias. En esta revisión, abordaremos los aspectos normales del descenso testicular y luego describiremos y analizaremos críticamente diferentes aspectos de la etiología, fisiopatología, clínica, tratamiento y pronóstico en el paciente con criptorquidia.

DESARROLLO Y DESCENSO TESTICULAR

El testículo se desarrolla inicialmente en la cavidad abdominal a partir de la cresta gonadal o gónada indiferenciada desde la 6ª semana de vida embrionaria (aproximadamente 8ª semana de gestación según fecha de última menstruación).

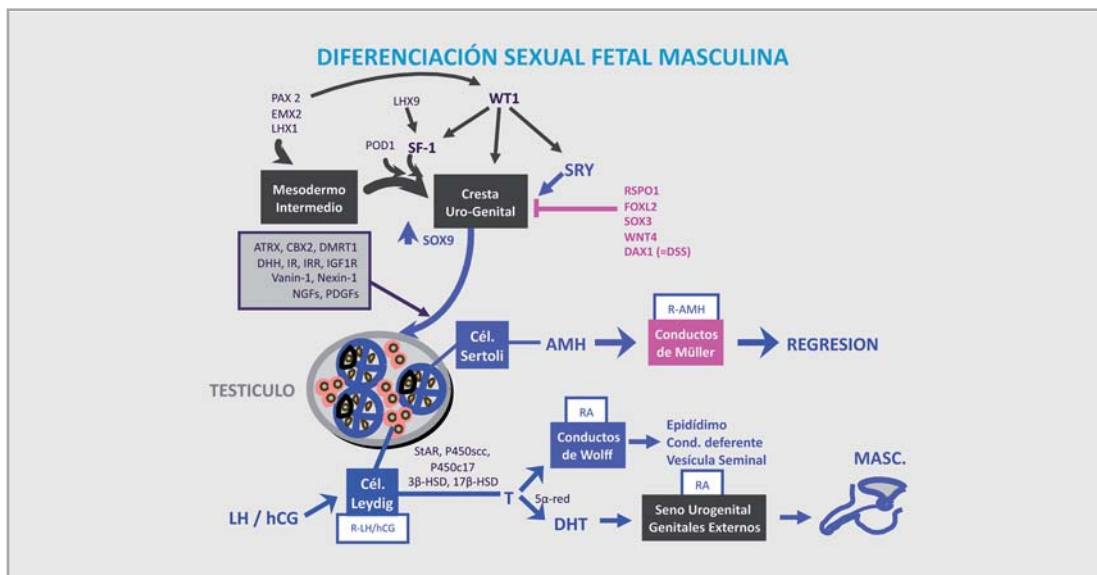


Figura 1. DIFERENCIACIÓN SEXUAL FETAL MASCULINA. En el feto, los esbozos de las gónadas, de los genitales internos y del sistema excretor urinario se forman a partir de las Crestas Uro-Genitales, derivadas del mesodermo intermedio. Algunos factores –como PAX2, EMX2, LHX1, POD1, LHX9, SF1 y WT1– son indispensables para el desarrollo de dichas estructuras. SRY y otros factores –como SOX9, ATRX, CBX2, etc.– guían la diferenciación de la gónada en sentido testicular; a la que se oponen factores como RSPO1, etc. Las células de Sertoli secretan hormona anti-Mülleriana (AMH) que actúa sobre su receptor (R-AMH) en los conductos de Müller induciendo su regresión. De no ocurrir, los conductos de Müller originan el útero, las trompas de Falopio y la porción superior de la vagina. Bajo el estímulo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) o de la hormona luteinizante (LH), las células de Leydig activan las proteínas esteroideogénicas StAR, P450scc, P450c17, 3β-HSD, 17β-HSD y secretan testosterona que actúa –directamente o luego de transformarse en dihidrotestosterona (DHT)– sobre el receptor de andrógenos (RA) presente en los conductos de Wolff, en el seno urogenital y en los esbozos de los genitales externos provocando su masculinización. Modificada de Rey R, Josso N. Sexual Differentiation. En: DeGroot L, ed. Endotext.org; New M, Series ed., Pediatric Endocrinology, Chapter 7. 10 Nov 2009. <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics7/pediatricsframe7.htm> publicado por MDTEXT.COM, Inc., S. Dartmouth, MA, USA.

Por acción de SRY y de otros factores involucrados en la diferenciación testicular (Figura 1), las células de Sertoli se desarrollan y forman los cordones testiculares –futuros túbulos seminíferos– y las células de Leydig se ubican en el tejido intersticial ^{1,2}. Las células germinales primordiales, que darán origen a los espermatozoides, son de origen extragonadal (Figura 2). Migran hacia las gónadas en desarrollo entre las semanas 3ª y 5ª de vida embrionaria, colonizando subsecuentemente los cordones seminíferos. Durante la vida fetal, dan origen a los gonocitos que se multiplican por mitosis. Estos luego se diferencian en espermatogonias, de las que existen diferentes tipos. Las espermatogonias A oscuras se dividen por mitosis y sirven como reserva de células espermátogénicas tipo “stem” ³; existe un aumento importante del número de espermatogonias A oscuras en los primeros 3 meses de vida post-natal, en coincidencia con la activación del eje gonadotrófico y un pequeño aumento del tamaño testicular ⁴⁻⁶.

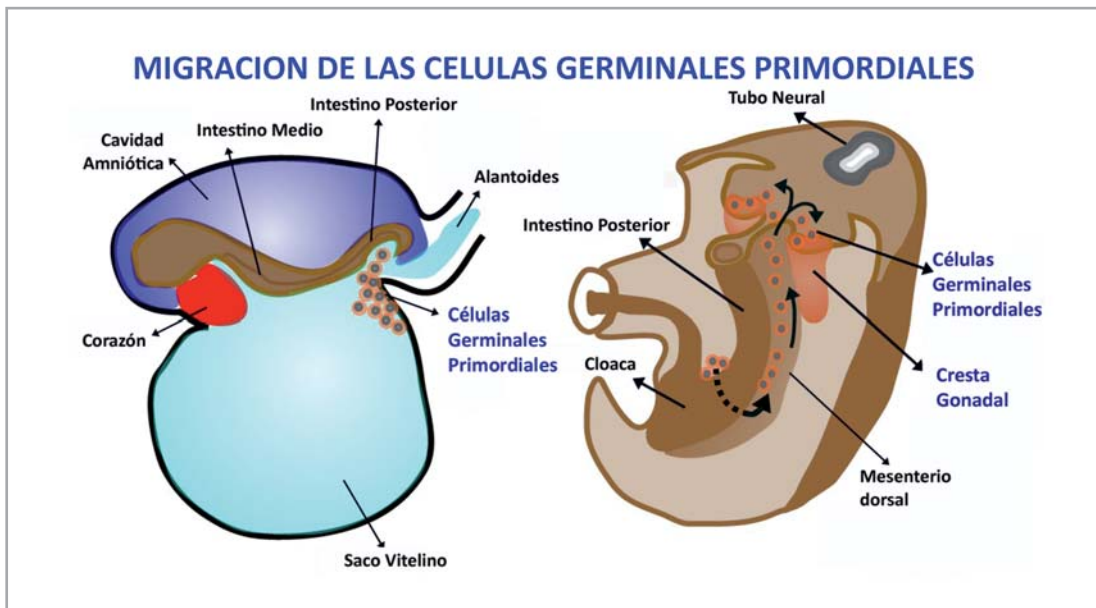


Figura 2. MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES EN EL FETO. Las células germinales primordiales se originan en el embrión pero fuera de las crestas urogenitales; luego migran por tejidos extraembrionarios como el saco vitelino, reingresan al embrión y se dirigen hacia las crestas gonadales a través del mesenterio dorsal. Modificada de Rey R, Josso N. Sexual Differentiation. En: DeGroot L, ed. Endotext.org; New M, Series ed., Pediatric Endocrinology, Chapter 7. 10 Nov 2009. <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics7/pediatricsframe7.htm> publicado por MDTEXT.COM, Inc., S. Dartmouth, MA, USA.

Por otra parte, algunas espermatogonias A oscuras se diferencian en espermatogonias A claras, que a su vez se dividen por mitosis y dan origen a espermatogonias B. Estas entran en la última división mitótica del proceso espermátogénico dando como resultado en espermatoцитos primarios, que entran en meiosis (Figura 3). Si bien es posible observar en forma accidental algunos espermatoцитos meióticos

en la infancia, la meiosis comienza en forma masiva en el testículo recién al inicio de la pubertad. Esto provoca el aumento característico en el volumen testicular observado durante el desarrollo puberal masculino. Al final de la meiosis, se forman las espermatídes, que se diferencian finalmente en espermatozoides. Para que el proceso de espermatogénesis puberal ocurra normalmente en términos cualitativos y cuantitativos, debe haber una acción coordinada de la LH sobre las células de Leydig y de la FSH y la testosterona sobre las células de Sertoli ⁷.

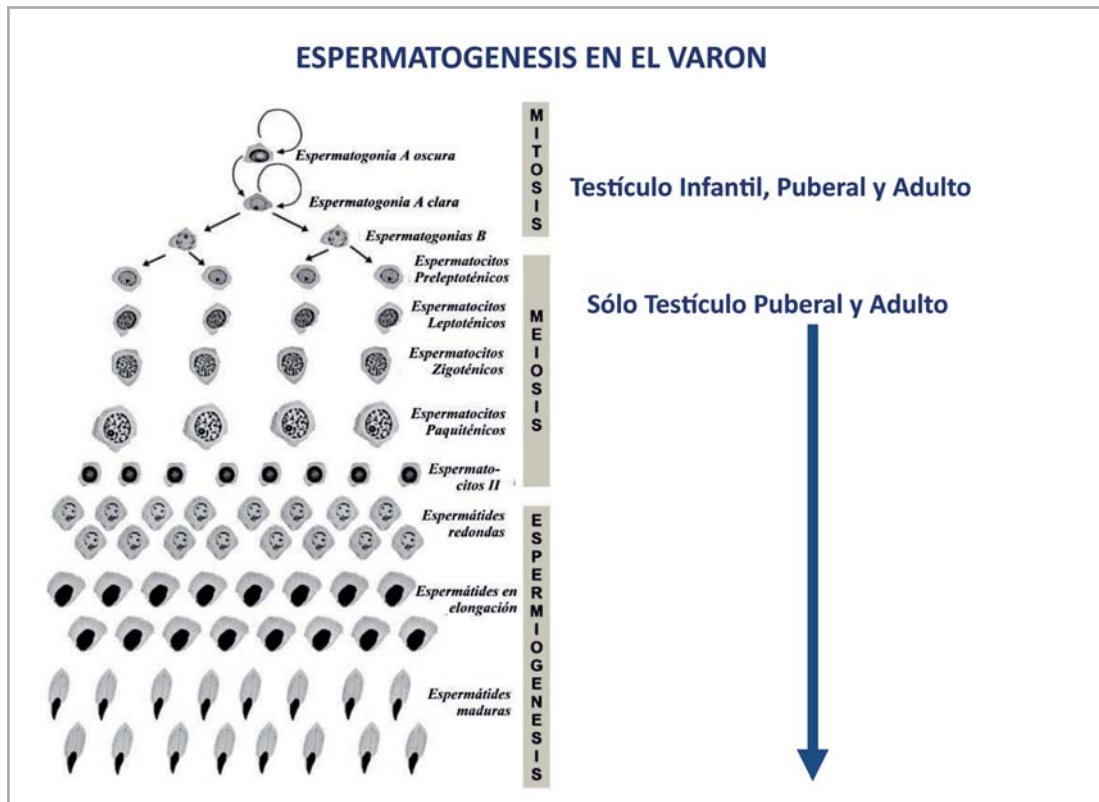


Figura 3. ESPERMATOGÉNESIS EN EL VARÓN. En las etapas fetal e infantil, la espermatogénesis se limita a la proliferación por mitosis de las células germinales más indiferenciadas (células germinales primordiales, gonocitos y espermatogonias). A partir de la pubertad, la espermatogénesis avanza comenzando la meiosis y la espermiogénesis, que dará lugar a la formación de espermatozoides. Modificada de: Rey R. Regulation of spermatogenesis. Endocr Dev 2003; 5:38-55. Copyright: Karger 2003.

Las hormonas testiculares juegan un rol fundamental en la masculinización de los genitales internos y externos (Figura 1), así como en el descenso testicular hacia el escroto (Figura 4). Las células de Sertoli secretan hormona anti-Mülleriana (AMH), que provoca la regresión de los conductos de Müller (Figura 1). En su defecto, dichos conductos dan origen a las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina. Las células de Leydig secretan testosterona que, uniéndose al receptor de andrógenos

presente en los conductos de Wolff, provoca la diferenciación de éstos en epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales (Figura 1). La testosterona es transformada en dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno mucho más potente, por acción de la enzima 5α -reductasa en el seno urogenital y en los esbozos de los genitales externos. La DHT se une al receptor de andrógenos, provocando el desarrollo de la próstata y la masculinización de la uretra y de los genitales externos.

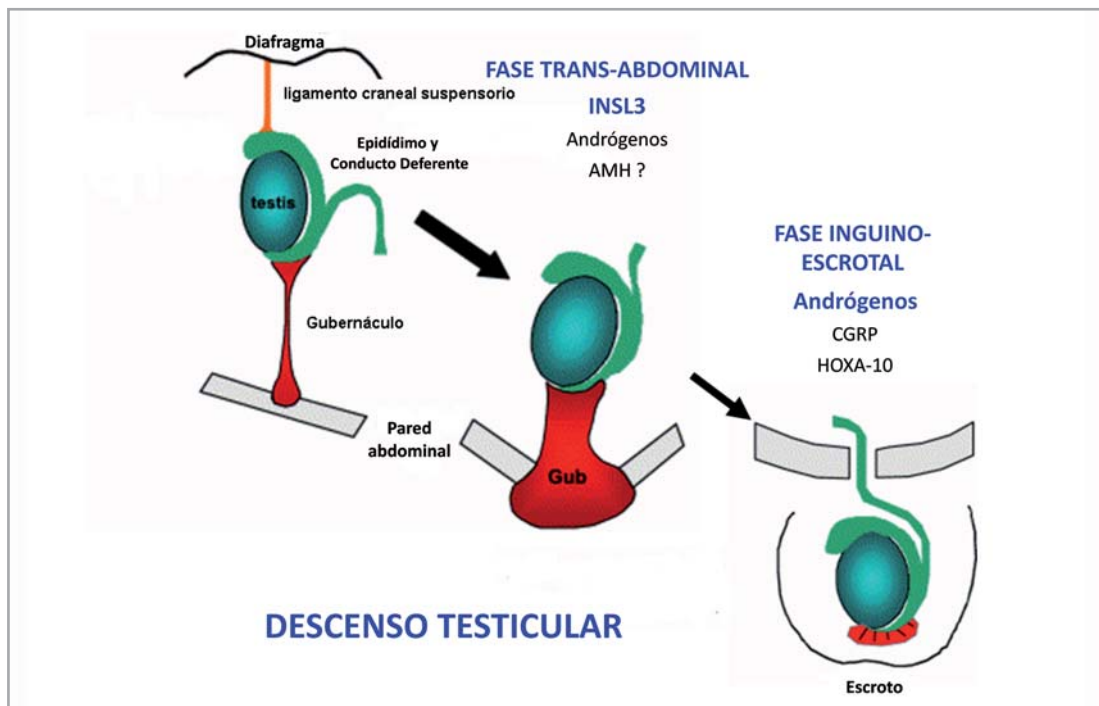


Figura 4. DESCENSO TESTICULAR. Los testículos se forman en las crestas gonadales en posición abdominal. Están ligados a la pared abdominal póstero-superior mediante el ligamento craneal y a la pared inferior mediante el gubernáculo (o *gubernaculum testis*). Hay 2 fases en el descenso testicular: la primera, trans-abdominal, depende esencialmente del Factor Insulino-símil 3 (INSL3) y de los andrógenos, en tanto que la segunda, inguino-escrotal, depende principalmente de los andrógenos. Otros factores como el Péptido Relacionado con la Calcitonina (CGRP) y el Factor Homético HOXA-10 también juegan un rol. Modificada de: Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Developmental Biology*, 270: 1-18, 2004. Copyright: Elsevier 2004.

Todos estos procesos tienen lugar en las primeras 12-13 semanas del desarrollo fetal. Luego, en la segunda mitad de la gestación, los andrógenos tienen un efecto trófico sobre los genitales internos y externos ya masculinizados, provocando un aumento del tamaño del pene y del escroto (Figura 5). Asimismo, junto con el factor insulino-símil 3 (INSL3), también secretado por las células de Leydig en respuesta a la gonadotropina coriónica humana (hCG) y a la hormona luteinizante (LH), interviene en el descenso del testículo a su posición definitiva en el escroto⁸. Dicho descenso se produce en dos fases: trans-abdominal e inguino-escrotal (Figura 4).

Fase trans-abdominal

En la 1ª fase, o transabdominal, el testículo está anclado al orificio inguinal interno por medio del *gubernaculum testis*. El factor INSL3, liberado por las células de Leydig, se une a su receptor llamado RXFP2 o LGR8⁸⁻¹⁰, que se encuentra presente en el *gubernaculum*, provocando un aumento de tamaño del mismo. A su vez, el ligamento suspensorio craneal, que une al testículo con la pared abdominal posterior, entra en regresión por acción de la testosterona. Así, el testículo y epidídimo rodeados de peritoneo se deslizan e ingresan en el conducto inguinal hacia la semana 15 de vida fetal^{11,12}. Algunos autores proponen que la AMH también podría jugar un rol en el descenso testicular¹², pero este es un tema controvertido^{8,10,13-15}.

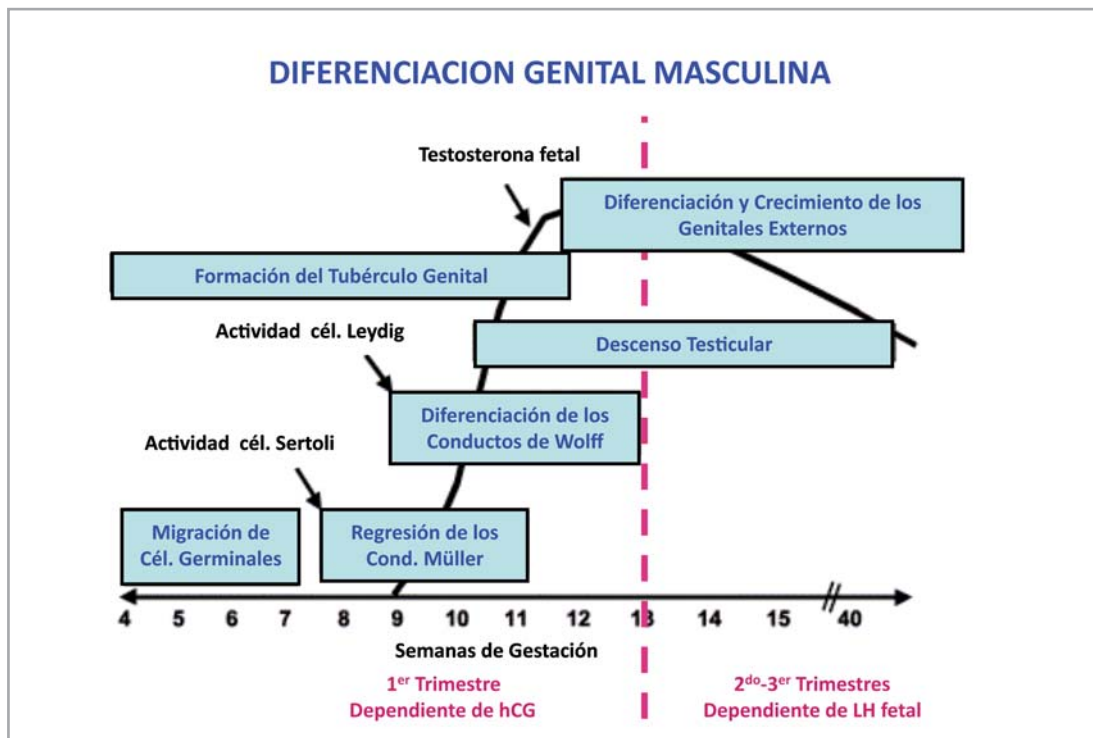


Figura 5. ETAPAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL FETAL MASCULINA. En el 1º trimestre ocurre la diferenciación gonadal. Por acción de la hCG placentaria, las células de Leydig secretan testosterona que provoca la masculinización de los conductos de Wolff, del seno urogenital y de los genitales externos. En la 2ª mitad de la gestación, la LH se transforma en el estímulo principal de las células de Leydig. En esta etapa, los genitales ya virilizados (próstata, pene, escroto) aumentan de tamaño y los testículos completan su descenso. Modificada de: Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Developmental Biology*, 270: 1-18, 2004. Copyright: Elsevier 2004.

Fase ínguino-escrotal

En la 2ª fase, o ínguino-escrotal, el testículo desciende a través del conducto inguinal hasta su posición definitiva en el fondo escrotal, guiado por el *gubernaculum testis*. Este proceso es altamente dependiente de andrógenos, aunque también intervienen otros factores como el CGPR y HOXA10, y el aumento de la presión intra-abdominal ^{8, 10-12}. Esta fase se completa en más del 90% de los fetos hacia la semana 35 de gestación ¹⁶. Una vez que el testículo se ha localizado en la base del escroto, el *gubernaculum* se fibrosa y la conexión peritoneal se cierra.

ANOMALÍAS EN LA POSICIÓN DE LOS TESTÍCULOS: DEFINICIONES

Se han utilizado diversas denominaciones para referirse a los testículos que no se encuentran en su posición normal en el fondo escrotal, incluyendo términos como testículos **no descendidos** o **mal descendidos**, criptorquidia y ectopia testicular. Muchos autores han usado estos términos como sinónimos, en tanto que otros han reservado algunas denominaciones para referirse a situaciones particulares, por ejemplo **ectopia** para referirse a una posición anormal del testículo fuera del trayecto habitual del descenso hacia el escroto. En la presente revisión, utilizaremos la palabra criptorquidia como término genérico para referirnos a la ausencia del testículo en su posición escrotal normal, aunque la gónada sea palpable y no esté escondida, como lo sugeriría la etimología del término (del griego, κρυπτός, oculto, y ὄρχις, -ιδος, testículo).

Desde un punto de vista clínico práctico, es importante distinguir si el testículo es palpable (inguinal alto, medio o inferior, escrotal alto) o no palpable y si la criptorquidia es unilateral o bilateral. Asimismo, la criptorquidia puede ser congénita o adquirida; en este último caso, el testículo estuvo presente en el escroto y luego ascendió para ubicarse de modo permanente en posición anómala ¹⁷. Debe distinguirse del testículo retráctil, que se caracteriza por no estar en el fondo del escroto pero que puede ser llevado a dicha posición sin maniobras dolorosas y permanecer en posición normal luego de la manipulación. Esto se debe a un reflejo cremasteriano particularmente activo. El reflejo cremasteriano es débil al nacimiento, se incrementa luego del primer año y llega a su máximo entre los 5 y 10 años de edad ¹⁷. No debe ser considerado como retráctil un testículo que puede ser descendido durante el examen físico pero no persiste en el fondo del escroto luego de la maniobra.

DEFINICIONES

CRIPTORQUIDIA: Testículos que no se encuentran en su posición normal en el fondo escrotal.

ECTOPIA: Posición anormal del testículo fuera del trayecto habitual del descenso hacia el escroto.

TESTÍCULO RETRÁCTIL: no está en el fondo del escroto pero puede ser llevado a dicha posición sin manobras dolorosas y permanece en posición normal luego de la manipulación.

Epidemiología

La criptorquidia es una de las anomalías congénitas más frecuentes. Es difícil tener una idea precisa de la prevalencia de criptorquidia dada la amplia variabilidad en los resultados de estudios epidemiológicos publicados, probablemente debido al uso de criterios de inclusión diferentes ¹⁸. Así por ejemplo, algunos trabajos incluyen a los testículos escrotales altos como criptórquidos, mientras que otros lo excluyen explícitamente ¹⁹.

Criptorquidia congénita

En recién nacidos a término la tasa de prevalencia de criptorquidia varía entre 1,6 y 5,7 % ^{16, 20-23}, con valores llamativamente altos en algunos países como Dinamarca, donde llega al 9% ¹⁶. La presencia de criptorquidia es más frecuente en los recién nacidos pre-término, llegando a 30-45% en algunas series ^{19, 22}, así como en recién nacidos de bajo peso ^{19, 20, 23} y en niños nacidos pequeños para la edad gestacional ^{16, 20, 22}. Asimismo, es de notar que la prevalencia de criptorquidia parece estar aumentando, según se observa en estudios repetidos en un mismo país a lo largo de las últimas décadas ^{16, 18}.

La prevalencia de criptorquidia disminuye con la edad en el primer año de vida, como consecuencia del descenso espontáneo de las gónadas en una proporción de los pacientes. Diferentes estudios han detectado una frecuencia de criptorquidia menor al 1,8% al año de vida ^{16, 18-20}. Estos datos sirven de base para la conducta adoptada por profesionales que aconsejan esperar hasta el año de edad antes de encarar el tratamiento. El descenso espontáneo es más probable en niños nacidos pre-término o de bajo peso ^{20, 21}.

Criptorquidia adquirida

Si bien los resultados sobre la prevalencia de criptorquidia en grupos de edad mayores a 1 año son difíciles de interpretar por la disímil calidad metodológica en la recolección de los datos, se han observado frecuencias que están entre 0,8 y 2,5% a los 3 años de vida y hasta 2,6% a los 6 años ¹⁹. La obser-

vación de valores aparentemente más altos a los 3 y 6 años que al año de vida apoya la existencia de un ascenso testicular durante la infancia en niños con testículos escrotales al nacimiento ¹⁹. Entre 1 y 3% de testículos previamente descendidos podrían ascender a una situación criptórquida ^{24,25}. En algunos casos el ascenso testicular puede verse precozmente, antes del año de vida, pudiendo tratarse de criptorquidias congénitas con descenso espontáneo y reascenso temprano ²⁶.

Es de notar que algunas series muestran una prevalencia de criptorquidia alta, de 1,6 a 2,2%, en adolescentes ¹⁹, una edad a la cual sería esperable que la criptorquidia se haya diagnosticado y corregido. En edades mayores, la criptorquidia es rara ¹⁹.

CRIPTORQUIDIA: Frecuencia	
Prematuros	30 – 45 %
Término	1,6 – 9 %
Al año	0,9 – 1,8 %
Edad escolar	0,8 – 2,6 %
Adolescentes	1,6 – 2,2 %

Etiopatogenia de la criptorquidia

La criptorquidia no es una entidad nosológica sino un signo que puede estar presente en el cuadro clínico de diferentes entidades nosológicas, que describiremos sucintamente a continuación. En gran parte de los casos, la criptorquidia se presenta como manifestación única en el cuadro clínico del paciente y su etiología y patogenia raramente son descubiertas.

La CRIPTORQUIDIA es un SIGNO presente en DIFERENTES ENTIDADES NOSOLÓGICAS.

Fisiopatología de la criptorquidia

La presencia de criptorquidia está asociada esencialmente con la infertilidad y un aumento del riesgo de neoplasia gonadal. Desafortunadamente, a pesar de la gran cantidad de publicaciones que existen sobre el tema, poco se sabe sobre si el riesgo aumentado de infertilidad y cáncer testicular son consecuencias de la posición anómala de la gónada, o si se trata solamente de asociaciones relacionadas con factores etiológicos no bien conocidos.

Criptorquidia en las disgenesias testiculares

Por un lado, las disgenesias gonadales por aberraciones cromosómicas con cromosoma Y presente muestran un riesgo aumentado de neoplasias testiculares ²⁷. Asimismo, se ha observado en las últimas décadas un aumento de la frecuencia de criptorquidia, infertilidad, cáncer testicular e hipospadias, lo que ha llevado a la creación del concepto de Síndrome de Disgenesia Testicular probablemente asociado con factores ambientales que funcionan como disruptores endocrinos potencialmente causales de las anomalías descritas ²⁸. Estos ejemplos apoyan la hipótesis de la existencia de factores etiológicos genéticos y ambientales que provocan diversos trastornos en las gónadas, que llevan finalmente a la producción inadecuada de espermatozoides y a un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias germinales.

Efecto de la temperatura

Por otro lado, para su normal funcionamiento, la gónada masculina debe ubicarse en el escroto, donde la temperatura es aproximadamente 3-4° C inferior a la temperatura corporal central ^{29, 30}. La posición anómala del testículo en la cavidad abdominal o el conducto inguinal expone a las poblaciones celulares de la gónada a temperaturas superiores a las requeridas para su función normal. El uso de modelos animales de experimentación, en los cuales se ascienden quirúrgicamente los testículos, ha permitido elucidar algunos interrogantes sobre el efecto de la posición y la temperatura en la función testicular ³¹. Por ejemplo, el aumento de la temperatura por criptorquidia experimental afecta esencialmente a los espermatocitos meióticos y las espermátides, siendo responsable de la afectación en la producción de espermatozoides. Las células germinales degeneran por una apoptosis acelerada, en la que intervienen mecanismos dependientes de p53 y el óxido nítrico. La hipersensibilidad al calor está dada por la expresión de proteínas termo-sensibles, como CIRP, HTRA2, TRSI y hsp105, presentes sobre todo en espermatocitos y espermátides. Estas alteraciones son reversibles si se enfrían las gónadas durante el experimento. Las células de Sertoli y, en menor grado, las células de Leydig son también sensibles al aumento de temperatura. Finalmente, la vasculatura gonadal también se ve afectada por el aumento de la temperatura debido a la posición criptórqida. Todas estas observaciones apoyan la hipótesis que sostiene que la criptorquidia es la causa de una serie de anomalías espermatogénicas y endocrinas observadas en pacientes criptórquidos, sobre todo a partir del inicio puberal cuando aparecen los espermatocitos meióticos.

En cambio, es más discutido el efecto de la temperatura sobre las espermatogonias ³¹. La preocupación por el efecto que tendría la posición anómala del testículo durante la infancia sobre el desarrollo espermatogénico surgió inicialmente en base a estudios descriptivos que mostraron una disminución progresiva del número de células germinales por sección transversal de los túbulos seminíferos en pacientes criptórkidos evaluados durante la infancia ³². Sin embargo, el método utilizado no era el más adecuado para evaluar la evolución del número de células germinales con la edad. En efecto, los túbulos seminíferos crecen en longitud durante la primera infancia debido a una importante proliferación de las células de Sertoli ^{5, 6, 33-37}. Ello hace que las células germinales se espacien a lo largo del túbulo seminífero y su recuento por corte transversal disminuya, aún en condiciones normales ^{35, 36}. Trabajos más recientes comparan la evolución durante la infancia del número de espermatogonias en el testículo criptórkido con el testículo contralateral en posición escrotal. Este diseño más adecuado demuestra la existencia de un período crítico en los primeros meses de la vida, durante los que se produce una pérdida de espermatogonias en la gónada mal descendida ⁴. Estos autores destacan la importancia de la activación gonadotrófica que ocurre en ese período crítico de la primera infancia ³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, es de notar que el testículo contralateral también muestra defectos en las espermatogonias ⁴¹ y que casi un 50% de los pacientes con antecedentes de criptorquidia unilateral tuvieron un recuento de espermatozoides en el rango de la infertilidad en la vida adulta, a pesar de que uno de los testículos estuvo siempre en posición escrotal ³⁹. Estos resultados indican fuertemente que la criptorquidia es signo de una afectación testicular primaria que involucra a ambos testículos ^{38, 39, 41}. Asimismo, trabajos de nuestro centro (Figura 6) y de otros autores sugieren la existencia de dos poblaciones de testículos criptórkidos: una con marcada disminución de las células germinales que reflejaría un hipogonadismo primario de establecimiento temprano en la vida fetal y otra con un número adecuado de células germinales ⁴²⁻⁴⁴.

En cambio, la posición de la gónada está relacionada con la disminución del recuento de células germinales: comparados con los testículos escrotales, los testículos intra-abdominales tienen una reducción de 4 veces y los testículos inguinales, de 2 veces en el número de espermatogonias (Tabla I) ^{43, 44}. Otros trabajos recientes encuentran resultados similares ⁴⁵. Asimismo, el recuento de espermatogonias A oscuras en el momento de la biopsia ha demostrado tener un alto valor predictivo: la presencia de espermatogonias A oscuras es de excelente pronóstico, como lo demuestra un trabajo a largo plazo del mismo grupo que generó la preocupación sobre la espermatogénesis en niños con criptorquidia ^{39, 40}.

En resumen, la criptorquidia puede ser consecuencia de un defecto testicular primario pero también puede ser la causa de la disfunción gonadal en un testículo inicialmente normal. Desafortunadamente aún en la actualidad, en la gran mayoría de los casos no es posible definir la etiología de la criptorquidia y precisar en qué grado la posición anormal de la gónada contribuye al mal funcionamiento de la misma.

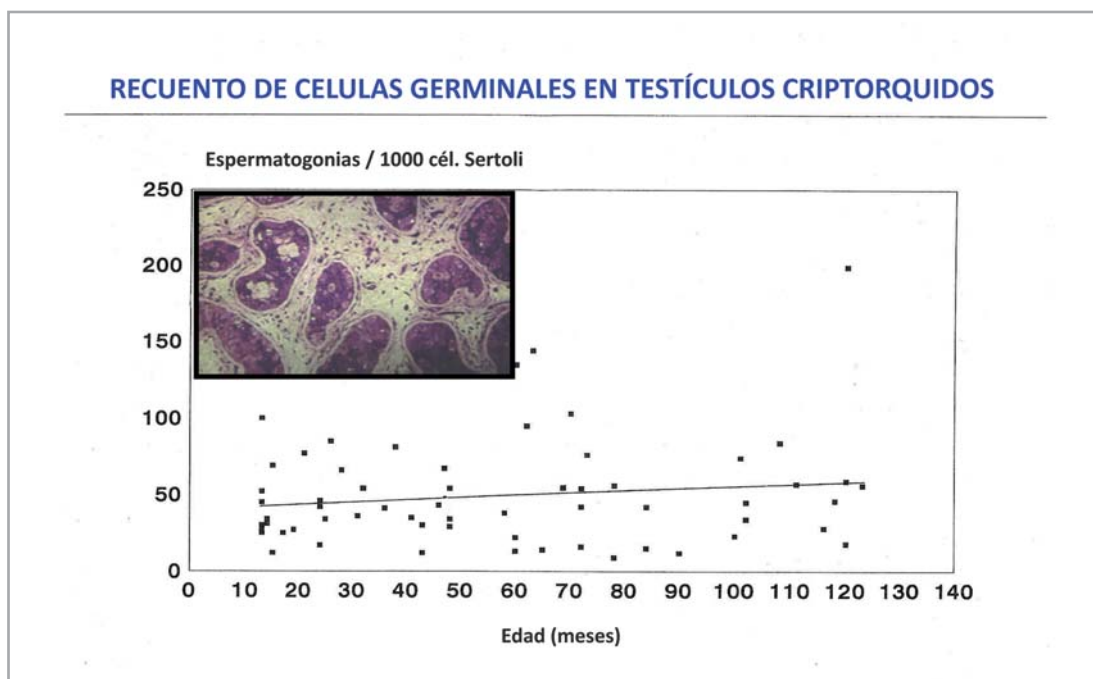


Figura 6. RECUENTO DE CÉLULAS GERMINALES EN CRIPTORQUIDIA. El recuento de espermatogonias en testículos criptórcidos muestra una amplia variación a lo largo de toda la infancia: existen testículos con buen número y otros con escaso número de células germinales tanto en niños en el primer año de vida como a la edad de 10 años. Modificado de: Gottlieb SE, Chemes HE, Bergadá C. Criptorquidia en la infancia y la adolescencia. Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires, 36: 115-121, 1994.

Tabla I. RECUENTO DE ESPERMATOGONIAS EN CRIPTORQUIDIA

POSICIÓN TESTÍCULO	Nº ESPERMATOGONIAS	EDAD (AÑOS)
Abdominal	27,0 ± 21,3	3,5 – 9,8
Inguinal	53,1 ± 42,6	2,5 – 10
Ectópico	74,8 ± 37,6	1 – 10
Escrotal (contralateral)	117,0 ± 87,7	3,5 – 10

Modificado de: Gottlieb SE, Chemes HE, Bergadá C. Criptorquidia en la infancia y la adolescencia. Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires, 36: 115-121, 1994.

Criptorquidia como signo de hipogonadismo

Como describimos anteriormente (ver “Descenso testicular”), los andrógenos y el factor INSL3, secretados por las células de Leydig, están involucrados en el descenso de las gónadas al escroto. A su vez, dicha secreción es regulada por la LH hipofisaria. Es fácil de entender, entonces, que cualquier deficiencia en la producción gonadal de andrógenos o INSL3 puede ser la causa de la criptorquidia.

Clasificación de hipogonadismo (Tabla II)

Según el nivel del eje hipotálamo-hipófiso-testicular primariamente afectado, el hipogonadismo puede clasificarse en primario o testicular, secundario o hipotálamo-hipofisario y combinado, cuando afecta al eje hipotálamo-hipofisario y a las gónadas simultáneamente. A su vez, la disfunción gonadal puede involucrar a todas las poblaciones celulares del testículo, llevando a un hipogonadismo global, o bien afectar primariamente a una de las poblaciones celulares, provocando un hipogonadismo disociado. Finalmente, el hipogonadismo puede establecerse en la vida fetal –provocando criptorquidia asociada a ambigüedad genital si se establece en el 1° trimestre o criptorquidia asociada a micropene en la segunda mitad de la gestación–, en la infancia –pudiendo pasar desapercibido–, en la edad puberal –llevando a una pubertad ausente o incompleta–, o en la vida adulta –siendo sus principales manifestaciones la infertilidad y la disfunción sexual.

En el **hipogonadismo primario o testicular**, la falla es primariamente gonadal. Cuando el hipogonadismo primario es **global**, las células de Leydig producen escasos niveles de testosterona e INSL3, las células de Sertoli secretan escasa AMH y las células germinales están muy disminuidas o ausentes. Si es de **comienzo fetal temprano** (1° trimestre, por ejemplo: disgenesias testiculares), la deficiencia androgénica y de INSL3 lleva a criptorquidia y ambigüedad genital de severidad variable de acuerdo con la magnitud de la disgenesia, la deficiencia de AMH puede provocar la persistencia de restos müllerianos y la degeneración de células germinales lleva finalmente a infertilidad. Si el defecto es de **comienzo fetal tardío** (por ejemplo: testículos evanescentes, torsión testicular), los genitales internos y externos son masculinos pero las gónadas no están en el escroto y suele haber micropene de grado variable. El hipogonadismo primario de comienzo fetal temprano puede ser **disociado**, afectando primariamente a una de las poblaciones celulares del testículo. Así, puede afectar a las células de Leydig o a las células de Sertoli. Las mutaciones del receptor de LH/hCG provocan hipoplasia/aplasia de células de Leydig con deficiencia de andrógenos e INSL3. Las mutaciones de las proteínas esteroideogénicas llevan a una deficiencia de andrógenos. En ambos casos, hay criptorquidia asociada a ambigüedad genital, pero sin restos müllerianos ya que la producción de AMH por las células de Sertoli es normal. Las mutaciones de INSL3 son un caso muy poco frecuente de hipogonadismo disociado que afecta a las células de Leydig y se manifiesta por criptorquidia sin ambigüedad genital 8-10, 46-48. Si el hipogonadismo afecta exclusivamente a las células de Sertoli (por ejemplo, mutaciones de la AMH)

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE HIPOGONADISMO EN EL VARÓN

HIPOGONADISMO PRIMARIO		
Comienzo fetal	Disfunción gonadal global Disgenesia Gonadal Mutaciones SRY, SOX9, etc. Sme. Klinefelter Sme. Disgenesia testicular Disruptores endocrinos Sme. Regresión Testicular Torsión Testicular	Disfunción disociada Células de Leydig Aplasia/Hipoplasia cél. Leydig Defectos esteroidogénicos Células de Sertoli Deficiencia de AMH Mutación del R-FSH
Comienzo post-natal	Sme. Regresión Testicular Torsión Testicular Orquitis	Células Germinales Quimioterapia
HIPOGONADISMO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO		
Comienzo fetal	Disfunción gonadal global Hipogonadismo Hipogonadotrófico aislado Kallmann syndrome, etc. Insuficiencia Hipofisaria Multihormonal	Disfunción disociada Células de Leydig Mutación LH β Mutación INSL3 Células de Sertoli Mutación FSH β
Comienzo post-natal	Hipogonadismo Hipogonadotrófico aislado Anorexia nerviosa, Hiperprolactinemia, etc. Insuficiencia Hipofisaria Multihormonal Tumores SNC, Traumatismos SNC, etc.	No existen
HIPOGONADISMO COMBINADO		
Comienzo fetal	Disfunción gonadal global Mutaciones DAX1, SFI Sme. Prader-Willi	No existen
Comienzo post-natal	Irradiación corporal total (Transplante de médula ósea)	No existen

En verde, las etiologías que pueden presentar criptorquida.

provoca criptorquidia asociada a la persistencia del útero y las trompas, pero sin ambigüedad de los genitales externos. En estos casos, parecería que la criptorquidia es por causas mecánicas, ya que los testículos quedan atrapados en el ligamento ancho uterino ^{14, 15}, si bien algunos autores argumentan que también podría ser consecuencia de la deficiencia de AMH que estaría involucrada en el descenso testicular ^{12, 17}.

En el **hipogonadismo secundario** o **hipotálamo-hipofisario**, la disfunción gonadal es consecuencia de una deficiencia de las gonadotrofinas. En este caso, también puede tratarse de un hipogonadismo **global** (por ejemplo: Síndrome de Kallmann, con niveles bajos de LH y FSH) y manifestarse por criptorquidia, microorquidismo y/o micropene ⁴⁹. O bien puede ser un hipogonadismo **disociado** (por ejemplo: mutación de la subunidad β de la LH) en cuyo caso el microorquidismo no forma parte del cuadro ⁵⁰, ya que el tamaño testicular depende esencialmente de la cantidad de células de Sertoli, regulada por la FSH ^{7, 51}.

Un ejemplo de **hipogonadismo combinado** se da en ciertas mutaciones del gen DAXI ^{52, 53}. Como DAXI interviene independientemente en el desarrollo de la hipófisis y del testículo, hay una falla primaria en ambos niveles. De acuerdo con la severidad de la mutación, el cuadro se caracteriza por criptorquidia asociada a ambigüedad genital o asociada a micropene y microorquidismo. Otro ejemplo de hipogonadismo combinado es el Síndrome de Prader-Willi ⁵⁴.

Criptorquidia como causa del hipogonadismo

Como ya hemos mencionado, la posición abdominal o inguinal conlleva a un aumento de la temperatura que daña la función testicular. Esto es claro en la pubertad, cuando se inicia la meiosis. Si el testículo persiste en posición criptórqida en esta etapa del desarrollo, la degeneración de los espermatoцитos y las espermátides es masiva, provocando una azoospermia. Las espermatogonias, en cambio, parecen más resistentes ³¹. Si bien se han observado alteraciones en la morfología y la función de las células de Sertoli en modelos de criptorquidia experimental, y en niños prepúberes los niveles de inhibina B y AMH —como marcadores sertolianos— están disminuidos ^{55, 56}, no existen pruebas irrefutables de que la posición anómala causa disfunción sertoliana en humanos ³¹. Con respecto a las células de Leydig, su función está algo disminuida en pacientes con criptorquidia y en modelos experimentales, probablemente como consecuencia de una alteración en la secreción de factores paracrinicos de los túbulos seminíferos ³¹.

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA

Como ya hemos mencionado, la mayoría de los autores distinguen la criptorquidia de la ectopia testicular; llamando **criptórquido** al testículo que se detiene en su descenso hacia el escroto y **ectópico** al testículo que se desvía de su trayecto normal hacia el escroto (Figura 7). El testículo criptórquido puede encontrarse en posición intra-abdominal –siendo así no palpable– o en situación inguinal –en su tercio superior medio o inferior– o supraescrotal o escrotal alta –cuando se encuentra inmediatamente por debajo del orificio inguinal externo pero no llega al fondo del escroto o llega dificultosamente con maniobras y no permanece. La forma menos severa de criptorquidia está representada por el **testículo retráctil**, que se caracteriza por no estar en el fondo del escroto pero que puede ser llevado a dicha posición sin maniobras dolorosas y permanecer en posición normal luego de la manipulación. Algunos autores prefieren no llamar criptórquidos a estos testículos. Por su parte, la ectopia testicular puede presentar diversas formas anatómicas ⁵⁷ (Figura 7). En la forma **subcutánea o intersticial**, que es la más frecuente de las ectopias, el testículo se halla por delante de la aponeurosis del oblicuo mayor, pero por arriba y por fuera del orificio inguinal externo. En la variante **perineal**, el testículo se encuentra entre el rafe peno-escrotal y el pliegue génito-crural. La forma **prepubiana** es una variante del testículo subcutáneo, ubicado en la raíz del pene, mientras que la forma **femoral** se caracteriza por un testículo que pasó por debajo de la arcada crural y se sitúa en el triángulo de Scarpa. En la **ectopia transversa**, los dos testículos se encuentran del mismo lado, quedando una bolsa vacía.

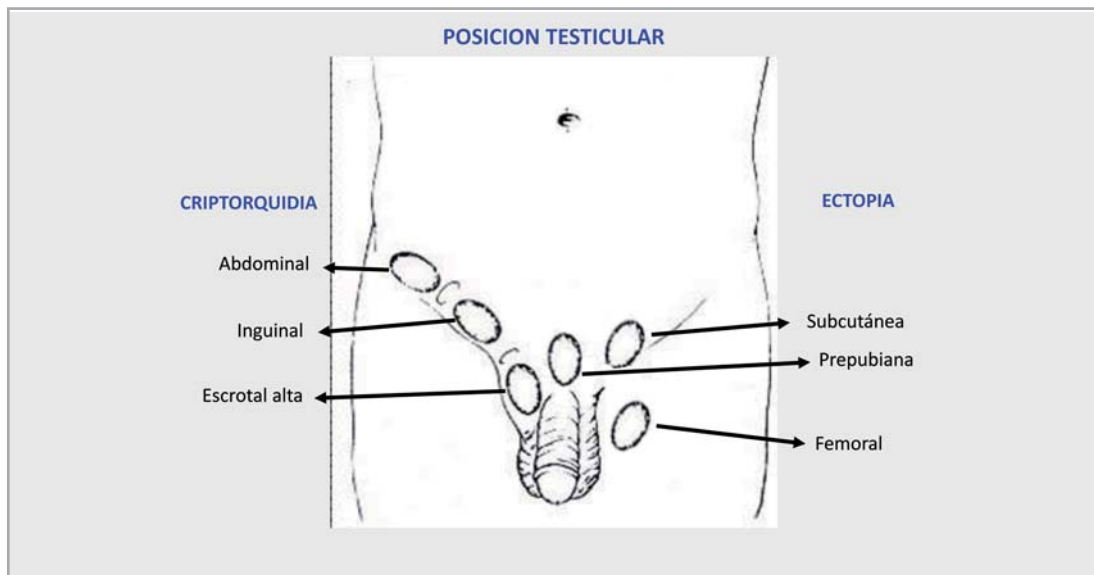


Figura 7. POSICIÓN TESTICULAR. Los testículos mal descendidos pueden hallarse en el camino normal del descenso, llamándose criptórquidos, o bien encontrarse fuera de dicho camino normal, llamándose ectópicos.

La distinción entre criptorquidia y ectopia –siguiendo las definiciones del párrafo anterior– tienen importancia para el manejo quirúrgico del paciente pero además podría tener relevancia también en la fisiopatología. Así, podría esperarse que los testículos ectópicos no tengan su función afectada primariamente ya que la posición anómala sería debido a algún defecto de la pared abdominal; en estos casos, la función gonadal podría eventualmente dañarse secundariamente por la permanencia en posición anormal durante mucho tiempo. En cambio, los testículos criptórquidos podrían haber permanecido en el trayecto del descenso debido a fallas primarias en la función gonadal.

La evaluación del paciente con criptorquidia difiere según la edad. A continuación describiremos los aspectos de la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios en pacientes criptórquidos agrupados por edad (Tabla III).

TABLA III. EVALUACIÓN DE UN VARÓN CRIPTÓRQUIDO SEGÚN LA EDAD.

0-30 DÍAS	
1. Anamnesis:	Edad gestacional, Peso al nacer Exposición a disruptores endocrinos Antecedentes familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico o de Hiperplasia Suprarrenal Congénita Antecedentes personales de hipoglucemias
2. Examen Físico:	Genitales Pared abdominal Malformaciones línea media
3. Laboratorio:	17OH-Progesterona, ionograma, Cariotipo (o cromatina sexual, si laboratorio confiable) Gonadotrofinas, Testosterona basal, AMH, inhibina B
1-6 MESES	
1. Anamnesis:	Edad gestacional, Peso al nacer Exposición a disruptores endocrinos Antecedentes familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico o de Hiperplasia Suprarrenal Congénita Antecedentes personales de hipoglucemias

2. Examen Físico:

Antropometría
Genitales
Pared abdominal
Malformaciones línea media

3. Laboratorio:

Gonadotrofinas, Testosterona basal, AMH, inhibina B
Testosterona post-hCG (si basal baja)
17OH-Progesterona, Cariotipo (o cromatina sexual, si laboratorio confiable)

> 6 MESES HASTA EL INICIO DE LA PUBERTAD

1. Anamnesis:

Edad gestacional, Peso al nacer
Exposición a disruptores endocrinos
Antecedentes familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico o de Hiperplasia Suprarrenal Congénita
Antecedentes personales de hipoglucemias

2. Examen Físico:

Antropometría
Genitales
Pared abdominal
Malformaciones línea media

3. Laboratorio:

AMH, inhibina B
Testosterona post-hCG
17OH-Progesterona, Cariotipo (o cromatina sexual, si laboratorio confiable)

4. Laparoscopia o Laparotomía exploradora

EDAD PUBERAL

1. Anamnesis:

Edad gestacional, Peso al nacer
Exposición a disruptores endocrinos
Antecedentes familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico
Otras insuficiencias hipofisarias

2.	Examen Físico: Antropometría Genitales Pared abdominal Malformaciones línea media
SIN SIGNOS DE DESARROLLO PUBERAL	
1.	Laboratorio: AMH o inhibina B, FSH, LH Testosterona post-hCG
2.	Laparoscopia o Laparotomía exploradora
CON SIGNOS DE DESARROLLO PUBERAL	
1.	Laboratorio: Testosterona basal, FSH, LH, inhibina B Testosterona post-hCG (si basal baja) Cariotipo
2.	Laparoscopia o Laparotomía exploradora

Recién nacidos

En el recién nacido normal, el eje hipotálamo–hipofisario se encuentra inhibido temporalmente las primeras horas/días de vida ⁵⁸. Luego se reactiva: la LH y la FSH aumentan progresivamente, al igual que la testosterona y el INSL3 (marcadores de las células de Leydig) ^{58,59} y la AMH y la inhibina B (marcadores de las células de Sertoli) ⁵⁸. Clínicamente esto resulta en una estimulación de los genitales: trofismo peniano y escrotal, así como pigmentación de la piel genital.

En la **anamnesis**, puede aportar datos de interés el interrogatorio sobre la edad gestacional y el peso al nacimiento del neonato, dada la frecuencia aumentada de criptorquidia en los pre-términos o recién nacidos de bajo peso ^{22, 60-62}.

Otros factores que pueden orientar son el origen étnico (más frecuente en asiáticos) y los antecedentes familiares de criptorquidia. La exposición a medicamentos durante la gestación, como ciertos anal-

gésicos ^{21, 22, 60, 62}, y a xenoestrógenos ambientales (pesticidas, herbicidas, poliestirenos, etc.) que se comportan como disruptores endocrinos también parece ser un factor de riesgo para criptorquidia ^{63, 64}.

Otros datos familiares que pueden orientar el diagnóstico son los antecedentes de hipogonadismo hipogonadotrófico (anomalías en el desarrollo puberal, anosmia, etc.) o de síndromes de anomalías congénitas múltiples ⁴⁹. Finalmente, un diagnóstico diferencial de importancia en recién nacidos sin gónadas palpables es la hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX con virilización completa. Aquí los antecedentes familiares de ambigüedad genital o de muertes en período neonatal pueden ser sugestivos. La urgencia diagnóstica reside principalmente en la detección de la forma “perdedora de sal” que pone en riesgo la vida, con crisis que suelen ocurrir en las 2-3 primeras semanas de vida. Los padres suelen referir pobre ganancia de peso, vómitos, anorexia y astenia en el recién nacido. Estos síntomas están ausentes en la forma “virilizante simple”.

Por otra parte, la torsión testicular perinatal, capaz de provocar una atrofia total del tejido testicular, puede presentarse con una clínica de “escroto agudo”. El diagnóstico diferencial es el hematoma escrotal sin torsión testicular ⁶⁵, que puede deberse a una hemorragia suprarrenal. Como la torsión testicular, la hemorragia suprarrenal puede estar relacionada con el trauma peri-parto (alto peso, hipoxia, etc.) ^{66, 67}.

Al **examen físico**, la antropometría con evaluación del peso y la longitud corporal del recién nacido son informativos para descartar la posibilidad de asociación de la criptorquidia con el bajo peso al nacer. La longitud del pene en recién nacidos argentinos —medida bajo estiramiento desde el borde inferior de la sínfisis pubiana hasta el extremo distal del glande— es de 2,5 a 4,1 cm ⁶⁸. Un tamaño por debajo de estos valores de referencia, asociado a criptorquidia, sugiere un posible hipogonadismo primario (de establecimiento en la segunda mitad de la gestación) o secundario. Asimismo, las características escrotales son de suma importancia: las bolsas son normalmente bien desarrolladas, continentes y rugosas. La existencia de escroto plano y poco rugoso es indicio de que el testículo nunca estuvo en situación normal.

Malformaciones de la línea media, como por ejemplo labio y paladar hendidos, pueden orientar el diagnóstico hacia anomalías hipotálamo-hipofisarias resultantes en un hipogonadismo secundario ^{69, 70}. La criptorquidia asociada a micropene puede ser indicio de hipogonadismo central, aún en ausencia de malformaciones de la línea media. El hipogonadismo central puede ser aislado ⁴⁹ o parte de una deficiencia hipofisaria multihormonal. En este caso, puede ser un importante signo de alerta, ya que las deficiencias asociadas de GH y de ACTH pueden provocar hipoglucemias severas y la deficiencia de TSH llevar a un hipotiroidismo sumamente perjudicial para el desarrollo del sistema nervioso central en esta etapa de la vida.

La debilidad de la pared abdominal anterior sugiere una falla del descenso testicular dependiente de una insuficiente presión intra-abdominal (Síndrome de “prune belly”) ⁷¹.

El **laboratorio** puede ser de gran ayuda. En todo recién nacido sin gónadas palpables, para descartar el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX que pueda poner en riesgo la vida, es recomendable realizar un dosaje de 17OH-progesterona (si no fue realizado en la pesquisa neonatal) y ACTH, un ionograma y un cariotipo. Un valor elevado de 17OH-progesterona, con método extractivo para evitar falsos positivos ⁷², confirma el diagnóstico. La ACTH está generalmente elevada y el ionograma muestra hiponatremia e hiperkalemia en las formas perdedoras de sal. Ante la imposibilidad de obtener un cariotipo dentro de los 7 días, se puede realizar un análisis de cromatina sexual (sólo si el laboratorio cuenta con experiencia). La desventaja de la cromatina sexual es que será también positiva en otras condiciones que se asocian con una mayor prevalencia de criptorquidia (por ejemplo, síndrome de Klinefelter y varón XX).

Descartado el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX, el cariotipo puede ser de ayuda también para descartar un síndrome de Klinefelter 47,XXY o sus variantes. En varones criptórkidos la frecuencia de síndrome de Klinefelter es de aproximadamente 1%, o sea casi 10 veces mayor que en varones no criptórkidos ^{10, 73-76}.

La existencia de niveles de testosterona, INSL3, AMH e inhibina B detectables permite descartar una anorquia. Como ya mencionamos, los niveles de las hormonas gonadales suelen estar bajos en los primeros días de vida del recién nacido normal, por lo cual en casos de criptorquidia unilateral o bilateral, los resultados deben ser interpretados comparando con los valores de referencia para la edad ^{58, 59, 77, 78}. Asimismo, tal como para la 17OH-progesterona, es preferible la medición de testosterona con métodos extractivos que evitan reacciones cruzadas con otros esteroides y dan resultados falsamente elevados ^{79, 80}. El otro factor producido por las células de Leydig, INSL3, puede ser medido en sangre gracias al desarrollo reciente de métodos confiables. INSL3 está bajo en pacientes criptórkidos independientemente de la severidad de la criptorquidia ^{59, 81}. La AMH es altamente confiable para confirmar la presencia de tejido testicular ^{82, 83}. Existe una muy baja probabilidad de falso negativo, o sea AMH no detectable con testículos presentes: se trata del síndrome de persistencia de los conductos de Müller por mutación del gen de la AMH ^{83, 84}. La AMH puede estar baja en los caso de criptorquidia unilateral o bilateral por hipogonadismo primario ⁵⁵ o secundario ⁸⁵. La inhibina B es otro marcador muy confiable de la existencia de tejido testicular ⁸⁶⁻⁹⁰. Si la AMH es no detectable en un paciente criptórkido y la inhibina B es detectable, la sospecha de síndrome de persistencia de conductos de Müller es alta. En cambio, una inhibina B no detectable junto con una FSH elevada, es altamente indicativo de anorquia. Lamentablemente, no existen trabajos que hayan analizado niveles de corte para establecer el valor predictivo de la FSH ^{72, 91}. Por otra parte, puede existir alguna superposición en los recién nacidos con un retardo de crecimiento intrauterino, que también presentan valores elevados

de FSH aunque con testículos presentes ⁹². La detección de AMH e inhibina B bajas con gonadotrofinas no elevadas es altamente sugestivo de hipogonadismo secundario (o hipotálamo-hipofisario) ⁸⁵. En el síndrome de Klinefelter, las hormonas del eje hipófiso-gonadal están normales en esta etapa de la vida ⁹³⁻⁹⁷, si bien algunos autores han encontrado niveles ligeramente disminuidos de testosterona ^{98, 99}.

Hasta el momento, los análisis genéticos permiten identificar la etiología en una muy baja proporción de pacientes con criptorquidia. A excepción del síndrome de Klinefelter, como ya se discutió, otras anomalías genéticas son poco frecuentes en pacientes con criptorquidia aislada: se han encontrado mutaciones en INSL3 y su receptor RXFP2 en raras ocasiones ^{8, 10}. En cambio, el hallazgo de mutaciones es más frecuente en pacientes en los que la criptorquidia puede asociarse a otros signos que orientan su etiología, como por ejemplo en el hipogonadismo hipotálamo-hipofisario ^{49, 100-102} o en las hipogonadismos primarios fetales que producen anomalías de la diferenciación sexual ^{1, 2} (Tabla II).

Los **métodos de diagnóstico por imágenes** son de escasa utilidad en la evaluación de recién nacidos con gónadas no palpables. En cambio, pueden ser útiles ante dudas por la palpación de estructuras compatibles con gónadas en posición anómala. La mayoría de los estudios de diagnóstico por imágenes tienen una alta especificidad (>95%) en la detección de gónadas no palpables, lo cual significa que el índice de falsos positivos es extremadamente bajos ¹⁰³⁻¹⁰⁵. En la actualidad, la ecografía es la metodología más utilizada en la búsqueda testículos no descendidos. La ecografía realizada por expertos en Pediatría también permite confirmar la existencia de testículos pequeños o rudimentarios presentes en las bolsas ¹⁰⁴. Sin embargo, su sensibilidad es baja y puede ser que no llegue a detectar gónadas en conducto inguinal o en cavidad abdominal ^{104, 106}. El valor predictivo de una ecografía negativa es poco satisfactorio, con hasta un 84% de falsos negativos según las series ^{103, 106}. La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear tampoco tienen sensibilidad suficiente. Los resultados son decepcionantes, apareciendo como su única utilidad la capacidad para definir el tamaño de los testículos cuando son detectados ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Niños de 1 a 6 meses

Dado que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se mantiene activo hasta los 3-6 meses de edad, la evaluación en esta edad no difiere demasiado de la descrita para el neonato. El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes 46,XX completamente virilizadas sin gónadas palpables ya es menos probable a esta edad (sobre todo la forma perdedora de sal, que suele manifestarse en la 2ª-3ª semanas de vida). La forma virilizante simple puede manifestarse por crecimiento acelerado dados los niveles androgénicos.

Niños mayores de 6 meses

La **anamnesis** y el **examen físico** no varían significativamente en este grupo etario con respecto a los niños de menor edad.

El antecedente de traumatismos en la región de los genitales o de escroto agudo pueden ser indicativos de una pérdida de la gónada. El interrogatorio no debe omitir la pregunta si hubo gónadas palpables en algún momento del pasado para descartar una criptorquidia adquirida ^{24, 25}.

Como la criptorquidia puede ser consecuencia de una deficiencia gonadotrófica, la evaluación de la progresión pondo-estatural puede dar un indicio si se sospecha de un hipogonadismo central como manifestación de una insuficiencia hipofisaria multihormonal. Cuando la edad lo permite, la búsqueda de anosmia es importante ante la sospecha de un hipogonadismo hipogonadotrófico por síndrome de Kallmann ⁴⁹. La medición del pene puede orientar ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria (gonadotrófica aislada o multihormonal), mientras que las características del escroto pueden sugerir si existieron gónadas en posición eutópica (escroto más desarrollado) o no (escroto plano, no continente). En general, el escroto es asimétrico ante una criptorquidia unilateral.

La valoración de los **exámenes complementarios** muestra cambios en esta edad. Como ya señalamos, los niveles basales de FSH, LH y testosterona disminuyen notoriamente en el segundo semestre de la vida. En condiciones basales, estas hormonas son poco informativas cuando dan valores bajos ya que con los métodos habituales de dosaje, no es posible distinguir valores anormalmente bajos en esta edad. El uso de la espectrometría de masa podría mejorar la interpretación de la testosterona, dada su gran sensibilidad y especificidad ^{77, 107}. Por otra parte, en los casos de hipogonadismo primario congénito, la FSH puede bajar e incluso normalizarse en la infancia, y en los casos de hipogonadismo primario adquirido durante la infancia, la FSH suele no aumentar hasta la edad puberal.

Los marcadores directos de la función sertoliana son más útiles en esta etapa de la vida. La determinación de AMH tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de testículos no palpables. Un valor normal de AMH tiene un valor predictivo de 98% para la presencia de testículos en varones con genitales externos normales y gónadas no palpables ^{83, 108}, mientras que una AMH indetectable tiene un valor predictivo de 92% para la ausencia de tejido testicular. Tal como ya dijimos, los falsos negativos se deben a los raros casos de niños con un síndrome de persistencia de los conductos de Müller por mutaciones en el gen de la AMH, que presentan habitualmente criptorquidia bilateral ⁸⁴. En estos casos, la inhibina B es normal. La asociación de AMH e inhibina B bajas es indicativa de una afectación funcional de células de Sertoli ya sea primaria (post-traumática, post-infecciosa, postquirúrgica, degeneración testicular progresiva o “vanishing testes”) o secundaria (hipogonadismo hipotálamo-hipofisario). En el síndrome de Klinefelter, la AMH, la inhibina B y las gonadotrofinas están normales en esta etapa de la vida ⁹³⁻⁹⁷.

Para interpretar los niveles séricos de testosterona es necesario realizar una prueba de hCG, ya que no existen células de Leydig funcionalmente activas durante esta etapa de la infancia. Un protocolo simple y útil con fines diagnósticos es el de 2 inyecciones IM de 2500 UI hCG en día 1 y 4 de la prueba y extracción de sangre en el día 7: en este caso un valor de testosterona superior a 1 ng/ml es considerado como respuesta positiva ¹⁰⁹. Otros protocolos consisten en 1 dosis única IM de hCG 5000 UI/1,7 m² de superficie corporal y valoración de la testosterona 48-72 horas más tarde ¹¹⁰, o bien una dosis única IM de hCG 100 UI/kg peso o 5000 UI UI/1,7 m² y valoración de la testosterona 48-72 horas más tarde ¹¹¹. La respuesta normal debe superar los 2 ng/ml. Aún así, la testosterona post-hCG muestra menor sensibilidad y una especificidad que la AMH para el diagnóstico de anorquia. El valor predictivo de una respuesta normal a la hCG para detectar la presencia de testículos es de 83% y el valor predictivo de una falta de respuesta a la hCG para el diagnóstico de anorquia es de 69% ^{83, 108}. Existen numerosos protocolos de estimulación con hCG, según el objetivo perseguido. Las pruebas de 2 semanas de duración con 6-7 inyecciones IM de 1000-1500 UI de hCG cada 48 horas han sido diseñadas para evaluar bloqueos esteroideogénicos ^{112, 113} y no parecen necesarias cuando sólo se busca detectar la existencia de tejido testicular. Se puede observar una respuesta inadecuada cuando los testículos son hipofuncionantes, ya sea por disfunción primaria o secundaria a un defecto hipotálamo-hipofisario. En este último caso, es necesario realizar una prueba de estimulación más prolongada. Dado que la administración de hCG puede realizarse también como prueba terapéutica buscando el descenso testicular (1000 UI/semana durante 5 semanas), puede realizarse un dosaje de testosterona 48-72 horas después de la última inyección de hCG. En estos casos, aunque la prueba terapéutica no logre el descenso testicular, será posible evaluar si hay gónadas en posición ectópica y cuál es su capacidad esteroideogénica en base a los niveles de testosterona.

Los métodos de diagnóstico por imágenes ya fueron discutidos en los grupos etarios anteriores.

Los procedimientos quirúrgicos deben ser considerados. La laparoscopia es un procedimiento diagnóstico/terapéutico altamente eficaz en pacientes con criptorquidia ¹¹⁴. Sin embargo, en algunos casos, la laparotomía puede ser necesaria: se ha demostrado un índice de falsos negativos de 8% en la detección de tejido testicular por laparoscopia ¹¹⁵. Dado el altísimo valor predictivo para diagnosticar una anorquia que tienen en conjunto los niveles indetectables de AMH e inhibina B basales junto con la falta de respuesta a la prueba de hCG y la elevación exagerada de los niveles de FSH, no parecería necesario confirmar la falta de gónadas mediante un procedimiento quirúrgico. Un estudio reciente mostró la existencia de tejido testicular funcional mediante dosajes hormonales en 4 pacientes que habían recibido un diagnóstico de anorquia por laparoscopia o laparotomía ¹¹⁶. A la luz de estos hallazgos, la pregunta parece invertirse: ¿no debería confirmarse mediante estudios hormonales la certeza de la remoción completa de tejido gonadal en todo paciente sometido a laparoscopia/laparotomía?

Varones en edad puberal

La consulta de un paciente de edad puberal con criptorquidia es poco frecuente, si bien algunas series han descripto una prevalencia inesperadamente alta (1,6-2,2%), como ya hemos mencionado ¹⁹.

La anamnesis no difiere significativamente de la descripta para los otros grupos etarios.

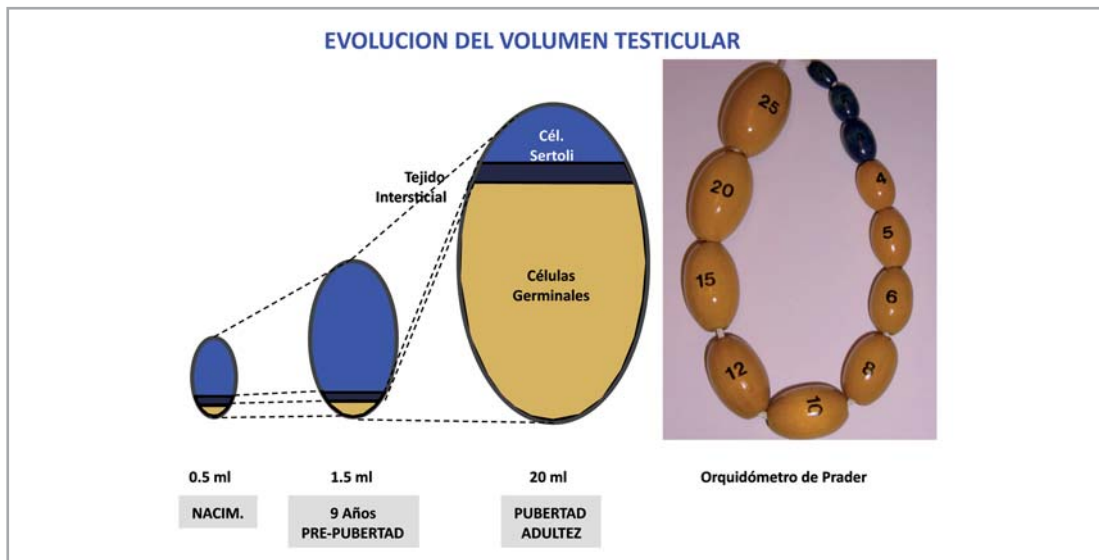


Figura 8. EVOLUCIÓN DEL VOLUMEN TESTICULAR. Los testículos tienen un volumen testicular de aproximadamente 0,5 ml al nacimiento. Durante la infancia, el volumen crece hasta aproximadamente 1,5 ml. Dicho crecimiento se debe sobre todo a la multiplicación de las células de Sertoli. En la pubertad, hay un incremento notorio del volumen testicular, debido esencialmente a la proliferación de las células germinales que desarrollan la espermatogénesis completa (es decir mitosis de espermatogonias, meiosis y espermiogénesis, ver Fig. 3). Clínicamente el volumen testicular se evalúa por comparación con el orquidómetro de Prader (derecha). Esta medición es menos precisa, ya que involucra también al epidídimo y las membranas que rodean al testículo; por ello, el volumen testicular es considerado prepuberal hasta los 3 ml y puberal a partir de los 4 ml. Modificado de: Rey R. Regulation of spermatogenesis. Endocr Dev 2003; 5:38-55. Copyright: Karger 2003.

El **examen físico** puede aportar datos particulares de la edad. Dada la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, los cambios clínicos son de relevancia. Los testículos aumentan de volumen: medido en comparación con el orquidómetro de Prader ¹¹⁷, el volumen testicular prepuberal de 1-3 ml pasa a 4 ml, lo que indica el inicio clínico de la pubertad (Figura 8). En pacientes con una criptorquidia unilateral o una monorquia, el testículo escrotal puede alcanzar un volumen > 4 ml aún en prepubertad, debido a un crecimiento compensatorio. La longitud peniana aumenta en la pubertad normal, pasando de 3,1-6,3 cm en el estadio I de Tanner a 4,7-9,9 cm en el estadio III y llegando a aproximadamente 12 cm en el estadio V en la población argentina ⁶⁸. La falta de aumento en el tamaño del

pene y del desarrollo del vello pubiano son claros indicios de una insuficiente producción de testosterona (hipogonadismo primario o secundario, ver Tabla II), lo cual se acompaña de todas las características de la ausencia de desarrollo puberal (falta del empuje puberal, retraso de la edad ósea, etc.). Sin embargo, la adrenarca está presente y puede aparecer vello pubiano escaso con genitales no estimulados.

Los exámenes hormonales muestran el aumento la LH y la FSH. La LH induce un incremento de la concentración intratesticular de testosterona ya en el estadio II de Tanner ^{118, 119}, que desencadena la espermatogénesis adulta y provocan un aumento de la inhibina B ^{88-90, 120} y una caída de la AMH ¹²¹. Los niveles de testosterona en sangre recién aumentan significativamente en el estadio III de Tanner ¹¹⁸.

Varón sin desarrollo puberal

En un varón de edad puberal, sin gónadas palpables y sin signos de desarrollo, se plantea el diagnóstico diferencial entre anorquia e hipogonadismo primario (por ejemplo, antecedente de orquitis) o secundario (por ejemplo, hipogonadismo hipogonadotrófico).

El hallazgo de inhibina B y AMH detectables indican la existencia de tejido testicular, mientras que valores no detectables son diagnósticos de anorquia. Un aumento exagerado de la FSH se observa tanto en la anorquia como en el hipogonadismo primario que puede verse en pacientes de edad puberal con gónadas intraabdominales. Por otra parte, el hallazgo de valores normales de FSH no asegura la existencia de gónadas en edades tempranas cuando no puede estarse aún seguro de la activación del eje gonadotrófico. Ante la sospecha de un hipogonadismo hipotálamo-hipofisario, la FSH basal o luego de una infusión de GnRH puede ser de gran utilidad. Un valor de FSH basal menor de 1,2 UI/l confirma un hipogonadismo hipotálamo-hipofisario; si la FSH es mayor a 1,2 UI/l pero el pico de FSH es menor a 4,6 UI/l y el de LH es menor a 5,8 UI/l, el diagnóstico de hipogonadismo hipotálamo-hipofisario es altamente probable ¹²². Finalmente, un prueba de hCG con determinación de testosterona o INSL3 permite evaluar la existencia y capacidad funcional de las células de Leydig ^{59, 81, 109, 123}.

Varón con desarrollo puberal

En pacientes sin gónadas palpables, o con estructuras compatibles con gónadas palpables en posición escrotal o inguinal, la existencia de signos de desarrollo puberal indican que existe o existió tejido testicular capaz de producir andrógenos. Puede plantearse el diagnóstico de Síndrome de Klinefelter como así también el de una degeneración completa del tejido testicular secundaria a traumatismo, cirugía, torsión, etc. . El síndrome de testículo evanescente es raro a esta edad pero puede plantearse como diagnóstico diferencial.

La existencia de niveles normales de gonadotrofinas, testosterona, INSL3, AMH e inhibina B no descartan el diagnóstico de síndrome de Klinefelter en estadios tempranos del desarrollo puberal ^{96, 97}.

¹²³⁻¹²⁶, por lo cual un cariotipo, o una cromatina sexual, son necesarios para orientar el diagnóstico. A partir del estadio III de Tanner, tanto las gonadotrofinas como las hormonas testiculares están anormales en el síndrome de Klinefelter ^{96, 97, 123-126}.

En varones con desarrollo puberal, el hallazgo de niveles normales o levemente disminuidos de testosterona indican la presencia de tejido testicular. Si los niveles de testosterona son muy bajos, una prueba de estimulación con hCG puede ser necesaria. Cuando las gónadas no están en posición escrotal normal, se observa frecuentemente una disminución de la inhibina B con un aumento de la FSH.

En la adolescencia, al igual que en los niños prepúberes mayores, los métodos de **diagnóstico por imágenes** cuentan con la ventaja de disponer de la colaboración del paciente y no requerir entonces anestesia. Sin embargo, la utilidad sigue teniendo las limitaciones ya descritas.

EVALUACIÓN QUIRÚRGICA DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA

La evaluación quirúrgica del paciente con criptorquidia puede realizarse mediante acceso inguinal a cielo abierto o mediante laparoscopia. El uso creciente de la laparoscopia se basa en que causa menos dolor y morbilidad, y tiene una recuperación más rápida que la exploración a cielo abierto. Los estudios existentes sobre la eficacia de la laparoscopia en la identificación de gónadas no palpables, resumidos en la guía recientemente publicada por la Sociedad Norteamericana de Cirujanos Endoscópicos ¹²⁷, muestran una exactitud en la identificación de las gónadas del 99-100%. Además, cuando es realizada por un profesional con experiencia, la laparoscopia puede también ser terapéutica (orquidopexia u orquiectomía). Las complicaciones se presentan en menos del 4% de los casos. Lamentablemente no existen estudios confiables que comparen los resultados de eficiencia diagnóstica de la laparoscopia y de los procedimientos a cielo abierto, ni estudios de costo-efectividad. La guía recomienda la realización de un examen físico del trayecto inguinal con el paciente anestesiado antes de comenzar la laparoscopia, ya que ello permite identificar hasta 18% de los testículos y así obviar el procedimiento ¹²⁷.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA

Este es un tema sobre el que se ha publicado mucho (3906 citas en Pubmed al 4/12/2010, usando los términos “cryptorchidism” y “treatment”), sin embargo las controversias existentes aún hoy llevan a

los profesionales a tomar decisiones que pueden ser diametralmente opuestas. Las dificultades que se plantean al tratar de analizar la enorme bibliografía existente sobre el enfoque terapéutico del paciente con criptorquidia son probablemente multicausales (Tabla II), contribuyendo a esto la gran heterogeneidad en la calidad del diseño de los estudios publicados, en la edad al inicio del tratamiento, en los protocolos de tratamiento utilizados, en la forma anatómica (criptorquidia/ectopia/testículos retráctiles) y la posición de las gónadas antes del tratamiento y en las definiciones utilizadas para calificar a una terapéutica como exitosa.

Tan así es que los únicos 2 metanálisis publicados hasta hoy que evalúan la eficacia del tratamiento hormonal pudieron comparar solamente 9 trabajos que cumplieran los requisitos de calidad mínimos ¹²⁸, ¹²⁹. Por otra parte, no hay metanálisis que evalúen globalmente la eficacia de la orquidopexia, existiendo solamente uno que analiza la asociación de la orquidopexia prepuberal con la disminución en el riesgo de cáncer testicular ¹³⁰ y otro que evalúa si es beneficioso el procedimiento quirúrgico en dos tiempos ¹³¹. No existen revisiones sistemáticas o metanálisis que comparen los tratamientos hormonales con los quirúrgicos.

La Sociedad Argentina de Pediatría evaluó recientemente las controversias suscitadas sobre el tratamiento del paciente criptórquido ¹³². La revisión permitió concluir que el objetivo del tratamiento es lograr un resultado anatómico y funcional satisfactorio de la gónada, así como disminuir el riesgo de cáncer testicular. Sin embargo dicha revisión concluyó que estos resultados son incompletamente evaluados en la mayoría de los casos ya que las series son pequeñas o el tiempo de seguimiento insuficiente y habitualmente consideran otros resultados como expresión de tratamiento exitoso. Así, se define como **resultado anatómico satisfactorio** a la localización y persistencia del testículo en el escroto sin atrofia obvia, **resultado funcional satisfactorio** al logro de una adecuada espermatogénesis y fertilidad, y **prevención de cáncer testicular** a la disminución del riesgo del mismo. Como ya hemos señalado, todos estos conceptos han generado numerosas controversias.

A continuación haremos una revisión crítica de los tratamientos hormonales y quirúrgicos separadamente.

Tratamientos hormonales en pacientes con criptorquidia

Los tratamientos hormonales más corrientemente utilizados en pacientes con criptorquidia incluyen a la gonadotrofina coriónica humana (**hCG**) y la hormona liberadora de gonadotrofinas (**GnRH**, también conocida como **LHRH**), ya sea en forma separada o combinada.

Eficacia y efectos indeseables del tratamiento hormonal

La eficacia del tratamiento hormonal es variable según los diferentes estudios, con tasas de éxito que varían entre 0 y 55 % para la hCG, y entre 9 y 78% para la GnRH ¹³³. Como ya hemos comentado, esta enorme variabilidad refleja por un lado el hecho que la criptorquidia no es una enfermedad sino un signo de diferentes entidades nosológicas y, por el otro, la heterogeneidad en las muestras estudiadas, en los protocolos de tratamiento utilizados y en las definiciones de éxito terapéutico.

Si bien existen diferentes **protocolos de tratamiento con hCG**, uno ampliamente difundido utiliza 1000 UI de hCG por vía IM una vez por semana durante 5 semanas, evaluando la posición de las gónadas en la semana que sigue a la última inyección. Una revisión retrospectiva de registros clínicos de alrededor de 2100 pacientes de nuestro centro mostró que el descenso testicular llegó al 30-40% de los casos con hCG, siendo de mejor pronóstico aquellos casos en los que la gónada se hallaba en posición más baja antes del tratamiento ^{43, 44}.

El **tratamiento con GnRH** consiste en la administración intranasal de 1200 µg/día (400 µg, 3 veces por día) durante 4 semanas ¹³⁴.

Dos metanálisis que evalúan la **eficacia del tratamiento hormonal**, medida en términos de posición escrotal del testículo al finalizar el mismo, llegan a conclusiones similares. En 1995, Pyörälä y colaboradores ¹²⁸ encontraron una eficacia del 18-24% para la GnRH y 13-25% para la hCG, en comparación con 2-6% para el placebo (Figura 9). Excluidos los pacientes con testículos retráctiles, la eficacia fue de 8-15% para la GnRH y 13-25% para la hCG, en comparación con 2-7% para el placebo. La posición del testículo antes del tratamiento mostró ser de valor pronóstico para la eficacia de la hCG o la GnRH: el descenso al fondo del escroto se logró en 12-17% de los testículos abdominales, 44-49% de los inguinales y 53-69% de los escrotales altos. Los trabajos analizados no mostraron efecto de la edad al tratamiento hormonal sobre la eficacia del mismo: los resultados fueron similares en niños tratados antes o después de los 4 años de edad (Figura 9). Asimismo, los autores señalan que en 13-35% de los casos los testículos descendidos efectivamente con el tratamiento hormonal reascendieron durante el seguimiento. El metanálisis de Henna y colaboradores ¹²⁹, que incluye trabajos hasta 2003, no encontró diferencias mayores con el anterior.

Son muy escasos los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento hormonal en términos de fertilidad y no existen análisis de disminución del riesgo de cáncer testicular. En 121 pacientes adultos con antecedente de criptorquidia que habían recibido tratamiento hormonal durante la infancia, se observó un recuento espermático normal en 39% de los casos, siendo la prevalencia de infertilidad del 18% en los criptórquidos unilaterales y del 25% en los bilaterales. Si bien el pre-tratamiento con hCG parece mejorar el recuento de células germinales en niños sometidos a orquidopexia, la relevancia en su fertilidad futura no ha sido determinada ^{135, 136}.

En teoría, los testículos ectópicos serían incapaces de descender en respuesta al tratamiento hormonal ya que es un defecto anatómico el que le impide su descenso.

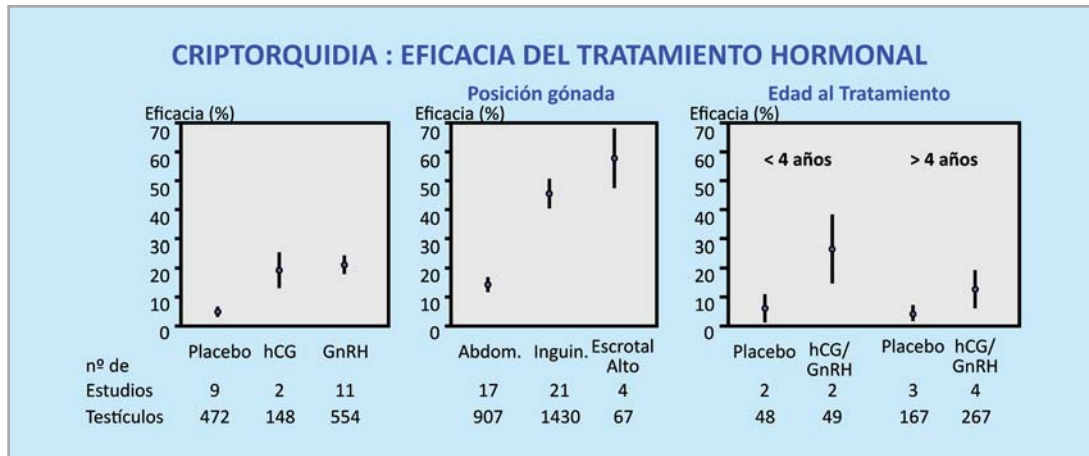


Figura 9. EFICACIA DEL TRATAMIENTO HORMONAL DE LA CRIPTORQUIDIA. Derecha: considerando todos los tipos de criptorquidia, la hCG y la GnRH tienen más eficacia que el placebo para provocar el descenso testicular. Centro: la eficacia del tratamiento hormonal es mayor cuanto más bajas se encuentren las gónadas antes del tratamiento. Derecha: el tratamiento hormonal es apenas más eficaz antes de los 4 años que después de esa edad. Modificado de: Pyörälä S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80: 2795-2799, 1995. Copyright: The Endocrine Society 1995.

Entre los **efectos adversos** más frecuentemente informados del tratamiento con hCG se incluyen los probablemente relacionados con el incremento de la testosterona: estimulación peniana, erecciones, aumento del volumen testicular y conducta más agresiva. El uso de hCG previo a la orquidopexia muestra la existencia de signos inflamatorios leves, pero todos estos efectos son transitorios ¹³⁵.

Recientemente, ha surgido preocupación sobre otros posibles efectos deletéreos de la hCG, en base a estudios que demuestran la existencia de apoptosis de células germinales en pacientes tratados con hCG y en modelos animales ¹³⁷⁻¹³⁹. Esto llevó incluso al Consenso Nórdico para el Tratamiento de la Criptorquidia a no recomendar el uso de hCG ¹⁴⁰. Si bien el aumento del número de células germinales en apoptosis está bien demostrado en los pacientes luego de suspender el tratamiento con hCG, estos estudios no tienen un diseño de ensayo clínico aleatorizado, lo cual no puede descartar que haya un sesgo de selección de los pacientes en los grupos tratado y no tratado. Por otra parte, aún en el caso de que la apoptosis fuera realmente mayor en los que habían recibido la hCG, la observación puede ser simplemente un efecto transitorio de la suspensión de la hCG ¹³⁷. Todas estas limitaciones metodológicas de dichos trabajos hacen pensar que las conclusiones alarmistas deben ser tomadas con precaución ¹⁴¹. No parece existir hasta el momento evidencia clara ni a favor ni en contra de la hipótesis que el tratamiento con hCG afecta la espermatogénesis en forma persistente y relevante. Por ello, más estudios adecuadamente diseñados serán necesarios para aclarar esta controversia.

Eficacia del tratamiento quirúrgico

Durante décadas, la criptorquidia fue de resorte exclusivo del cirujano. El paciente criptórquido no consultaba al endocrinólogo sino cuando en la edad adulta mostraba signos de hipogonadismo (por ejemplo, infertilidad). Ya hemos comentado largamente sobre la etiopatogenia de la criptorquidia como signo de diferentes entidades nosológicas posibles, lo cual justifica ampliamente la evaluación clínica y hormonal del paciente criptórquido antes de tomarse la conducta terapéutica, de las que la cirugía sigue siendo una de las más utilizadas, pero no la exclusiva.

No cabe duda que la cirugía parece el tratamiento de elección en el caso de los testículos ectópicos o en cualquier otra situación en la que una imposibilidad anatómica haga que la gónada no pueda descender al escroto, como por ejemplo la ectopia o la criptorquidia asociada a hernias inguinales y la ectopia transversa (o hernia uteri inguinalis) del síndrome de persistencia de los conductos de Müller ¹⁵.

El tratamiento quirúrgico de la criptorquidia (incluyendo la ectopia testicular) puede tener dos alternativas: la **cirugía a cielo abierto** o la **laparoscopia**. La elección de uno u otro procedimiento depende de la experiencia del equipo quirúrgico. Como ya hemos discutido anteriormente, la laparoscopia puede tener fines diagnósticos y terapéuticos al mismo tiempo. En una revisión reciente, en el caso de gónadas no palpables en pacientes evaluados bajo anestesia en el quirófano, Esposito y colaboradores ¹⁴² proponen iniciar el procedimiento mediante laparoscopia para tratar de ubicar la gónada en el abdomen.

1) Si la gónada no está presente, buscar el conducto deferente y los vasos espermáticos. Si se los encuentra entrando en el conducto inguinal, se procede a la exploración inguinal. Si, en cambio, se encuentra una terminación ciega del deferente y de los vasos, se suspende la exploración ya que se concluye que la gónada no existe.

2) Si se encuentra la gónada en el abdomen, pero se trata de testículos muy hipoplásicos, los autores proponen la orquidectomía laparoscópica. Si, en cambio, los testículos tienen aspecto normal y el cordón es largo, sugieren la orquidopexia laparoscópica, mientras que si el cordón es corto, proponen proceder al primer tiempo de la técnica de Fowler-Stephens, el autotransplante microvascular o la orquidopexia en dos tiempos.

La única revisión sistemática publicada hasta el momento que analiza la **eficacia del tratamiento quirúrgico** en la criptorquidia data de 1995. En base al análisis de 64 trabajos en los que se totalizaron 8425 testículos no descendidos, Docimo y colaboradores ¹⁴³ hallaron que la tasa de éxito de la cirugía fue del 74% para las gónadas abdominales, 82-87% para las gónadas en posición inguinal y 92% para las situadas en posición escrotal alta. Analizadas por técnica quirúrgica, la tasa de éxito fue de 67% para el procedimiento de Fowler-Stephens, 77% para el Fowler-Stephens en 2 tiempos, 81% para el procedimiento transabdominal y 84% para la orquidopexia microvascular. Los autores de la revisión

concluyeron en aquel momento que debían todavía lograrse progresos para mejorar la eficacia del tratamiento quirúrgico de los testículos en posición alta. Lamentablemente, no existen metanálisis o revisiones sistemáticas que comparen la eficacia del tratamiento quirúrgico con la del tratamiento hormonal.

TRATAMIENTO DE LA CRIPTORQUIDIA:

GnRH o hCG	
Abdominales	12 – 17 %
Inguinales	44 – 49 %
Escrotales altos	53 – 69 %
Cirugía	64 – 92 %

La hipótesis de que la persistencia del testículo en posición anómala podría provocar o aumentar la disfunción gonadal ha llevado a numerosos autores a proponer la realización del **tratamiento quirúrgico a una edad** lo más temprana posible ^{140, 144}. Una vez más, esta recomendación está referida exclusivamente a una hipótesis basada en la racionalidad pero no tiene el apoyo de la evidencia, por lo que debe ser tomada con precaución. En un intento por generar la evidencia necesaria, el grupo Nórdico de investigación en criptorquidia diseñó un ensayo clínico controlado aleatorizado en el cual niños con criptorquidia unilateral fueron asignados al azar a dos grupos: uno fue operado a los 9 meses de vida y otro a los 3 años ^{145, 146}. El tamaño del testículo no descendido era menor que el del contralateral en posición escrotal. En los niños operados a los 9 meses, el volumen del testículo descendido quirúrgicamente recuperó volumen progresivamente hasta los 4 años, alcanzando un 80% del volumen del contralateral. En los niños operados a los 3 años, el volumen del testículo criptórquido permaneció estable hasta el momento de la cirugía - por lo cual disminuyó su relación respecto del contralateral que siguió creciendo - creciendo luego escasamente y llegando al 56% del volumen del contralateral. Esto llevó a los autores del trabajo a recomendar la cirugía temprana. Dado que el tiempo de seguimiento post-cirugía fue de 3 años en un grupo y de sólo 1 año en el grupo operado más tarde, y que el punto final de relevancia clínica es el funcionamiento gonadal en términos de producción hormonal y espermatogénica luego de la pubertad, esperaremos con suma atención los resultados a más largo plazo. En todo caso, dada la alta incidencia de descenso espontáneo de las gónadas en los primeros 6-9 meses de vida ^{11, 16-19}, una conducta expectante hasta dicha edad parece razonable ¹⁴⁷. Los adelantos en la anestesiología pediátrica, la mejor tolerancia al procedimiento en niños menores y el desarrollo de instrumental apropiado facilitando la técnica quirúrgica junto con un menor impacto psicológico en el niño de menor edad y en sus padres ya no limitan la resolución quirúrgica a edades más tardías cuando se dispone de cirujanos expertos ¹⁴⁸.

Otra fundamentación para realizar la cirugía en edades tempranas se basa en la hipótesis de que existiría un período crítico para el desarrollo de las espermatogonias A oscuras, que se comportan como células “stem” o madres en el proceso espermatogénico. Así, se ha postulado que las mismas proliferan durante la etapa de activación post-natal del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que ocurre entre el nacimiento y los 3-6 meses de vida (período conocido también como “mini-pubertad”) ^{4, 40, 45, 134, 149}. Sin embargo, los mismos autores hacen notar en estudios con seguimiento a largo plazo que los pacientes con pocas espermatogonias, FSH alta e inhibina B baja en el momento de la operación, lo cual da cuenta de un hipogonadismo primario instalado tempranamente en la vida, tienen un mal pronóstico de fertilidad independientemente de la edad de la cirugía ^{4, 149, 150}.

Finalmente, existen controversias en cuanto al efecto que tiene la edad de la cirugía sobre el incremento en el riesgo de cáncer testicular en pacientes con criptorquidia. Una revisión sistemática con metanálisis realizada por Walsh y colaboradores ¹⁵¹ encontró un riesgo aproximadamente 6 veces menor en aquellos pacientes que fueron operados antes de los 10 años de edad. Sin embargo, otros grupos encontraron una menor diferencia atribuible a la edad ^{152, 153} y otros no encontraron tal diferencia ^{154, 155}.

PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CON CRIPTORQUIDIA

Aquí podemos aplicar el mismo razonamiento que para el capítulo “Tratamiento del paciente con criptorquidia”. Es muy difícil concebir que el pronóstico sea homogéneo para un problema tan heterogéneo, resultante del hecho que la criptorquidia es un signo de cuadros clínicos que pueden obedecer a diferentes etiologías. Parece lógico pensar que el pronóstico es mejor en las ectopias testiculares por causas anatómicas que pueden ser resueltas quirúrgicamente o en las criptorquidias secundarias a defectos hipotálamo-hipofisarios que responden a la terapia sustitutiva adecuada. Lamentablemente, la gran mayoría de los trabajos no hace tal distinción y da resultados sobre el pronóstico de la criptorquidia en grupos de pacientes muy heterogéneos. A continuación, nos referiremos a los aspectos más relevantes del pronóstico del paciente con criptorquidia, sin hacer distinciones de la posible etiopatogenia.

Torsión testicular

La incidencia de torsión testicular es aproximadamente 10 veces mayor en el testículo criptórquido que en el testículo escrotal ^{156, 157}. El desarrollo de un tumor gonadal también aumenta el riesgo de

torsión ^{158, 159}. El cuadro se suele presentar como una emergencia médica, bajo la forma de abdomen agudo o un escroto agudo, que requiere tratamiento quirúrgico inmediato para evitar el infarto gonadal que resulta de la torsión de los vasos espermáticos.

Cáncer testicular

Aproximadamente 10% de los tumores testiculares ocurren en pacientes con antecedentes de criptorquidia ¹⁶⁰. El riesgo de desarrollar cáncer testicular es de aproximadamente 1/1.000 a 1/2.500 cuando existe el antecedente de criptorquidia contra 1/100.000 en la población general ¹⁶¹⁻¹⁶⁵. El riesgo es mayor cuanto más alta es la posición y disminuye en los casos de descenso espontáneo de la gónada ^{11, 166}. Sin embargo la posición anómala no es el único factor a tener en cuenta, ya que entre un 10% y un 25% de los tumores se observan en el testículo contralateral normalmente ubicado en el escroto ¹⁶⁷ y la corrección quirúrgica de la criptorquidia no elimina el riesgo de desarrollar cáncer testicular ¹⁶⁸. Como ya hemos discutido (ver Eficacia del tratamiento quirúrgico), la capacidad de la orquidopexia temprana de disminuir el riesgo de cáncer testicular es un tema controvertido ^{151-153 154, 155}. Todo ello apoya la hipótesis de que la criptorquidia sería, al menos en una proporción de los casos, un signo del síndrome de disgenesia testicular que asocia al defectuoso descenso testicular con la existencia de hipospadias, pobre calidad del semen y cáncer testicular. El síndrome de disgenesia gonadal estaría relacionado con disruptores endocrinos que afectaron el desarrollo de la gónada durante la vida intrauterina ^{28, 169, 170}.

El riesgo de cáncer testicular es 40-100 veces más frecuente en pacientes con antecedentes de criptorquidia comparado con la población general.
Entre 10% y 25% de los tumores se observan en el testículo contralateral en posición escrotal.

El tumor más frecuente es del tipo germinal, con la neoplasia de células germinales intratubular (también llamada carcinoma *in situ*) como lesión premaligna cuya incidencia aumenta progresivamente con la edad del paciente criptórquido, pudiendo llevar finalmente al desarrollo de tumores de células germinales, de los que el más frecuente es el seminoma ^{166, 171, 172}, si bien también pueden hallarse otros tumores no seminomatosos y tumores del saco vitelino ¹⁷².

Infertilidad

La asociación entre el antecedente de criptorquidia y la alteración en la calidad del semen que lleva a la infertilidad ha sido bien documentada ¹⁷³. También es claro que el testículo en posición anómala

durante la pubertad va hacia una falla espermatogénica completa porque se afectan la meiosis y la espermiogénesis. En cambio, como ya hemos comentado (ver “Efecto de la temperatura”), siguen habiendo controversias sobre si existe un deterioro progresivo del epitelio germinal con la duración de la criptorquidia en el varón prepuberal, sobre el beneficio de la cirugía precoz y sobre el potencial efecto perjudicial del tratamiento con hCG.

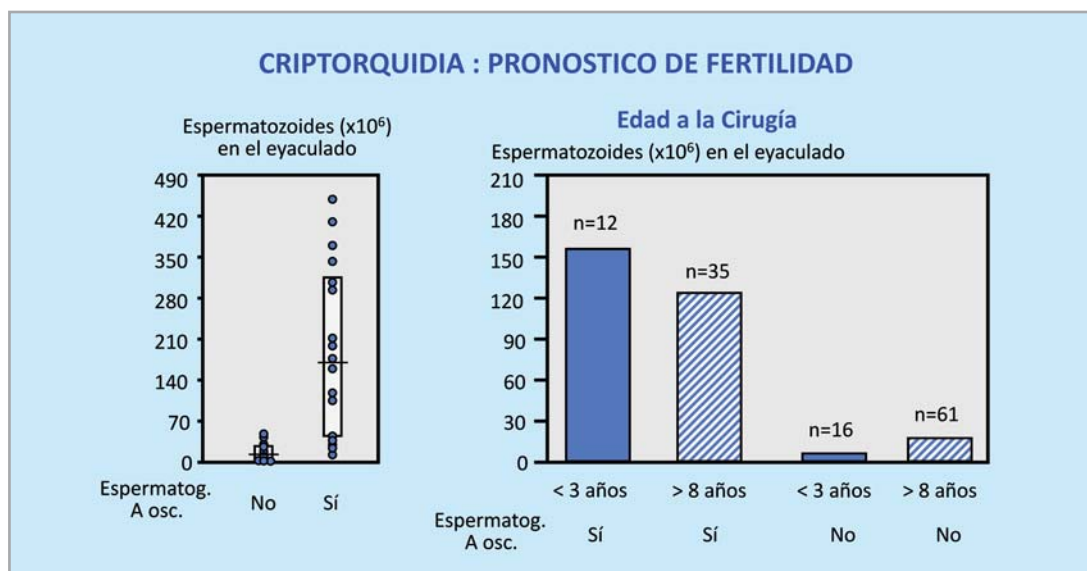


Figura 10. PRONÓSTICO DE FERTILIDAD EN PACIENTES OPERADOS POR CRIPTORQUIDIA. La cantidad de espermatozoides en el eyaculado está relacionada con la existencia de espermatogonias A en la biopsia al momento de la orquidopexia, pero no con la edad a la que se realizó la misma. Modificado de: Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet, 358: 1156-1157, 2001, Copyright: The Lancet Publishing Group 2001, y Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Hormone Research, 68: 46-52, 2007, Copyright: Karger 2007.

El uso de técnicas adecuadas de conteo celular parece indicar que existe un período crítico en los primeros meses de la vida, durante los que se produce una pérdida de espermatogonias en la gónada mal descendida ⁴. La administración de GnRH podría ser de utilidad en pacientes criptórquidos ¹⁷⁴. Sin embargo, el hecho de que el testículo contralateral también muestra defectos en las espermatogénesis desde la infancia ⁴¹ que llevan a un espermograma anormal en el adulto ³⁹ pone en duda la eficacia de los tratamientos tempranos (Figura 10). En efecto, la edad de la orquidopexia no parece cambiar el recuento de células germinales ¹⁷⁵. Más aún, otro estudio en el que se evaluó la fertilidad de adultos con antecedentes de criptorquidia tratados en nuestro centro entre los 6 y 15 años de edad no muestra una relación entre el recuento de espermatozoides y la edad del tratamiento ¹⁷⁶, en concordancia

con trabajos de otros grupos ¹⁷⁷ (Tabla IV). Un trabajo del mismo grupo que planteó inicialmente la necesidad de la orquidopexia temprana muestra claramente que si las espermatogonias están ausentes en el momento de la cirugía, los espermogramas en la vida adulta estarán afectados aunque la orquidopexia se haya realizado antes del año de edad ^{4, 149}. Junto con la existencia de espermatogonias A oscuras en la biopsia, los niveles normales de FSH e inhibina B son de buen pronóstico ^{150, 178}.

Tabla IV. FERTILIDAD EN CRIPTORQUIDIA		
Autores	Fertilidad en edad adulta (%)	Edad a la cirugía (años)
CRIPTORQUIDIA BILATERAL		
ZAMUDIO y col. (Fertil. Steril., 22:829, 1971)	26,3	7 – 15
BRAMBLE y col. (Lancet, 2:311, 1974)	47,6	7 – 14
ATKINSON y col. (J. Ped. Surg. , 10:115, 1975)	33,0	2,5 – 14
OKUYAMA y col. (J. Urol. , 142:749, 1989)	27,0	2 – 12
CRIPTORQUIDIA UNILATERAL		
ZAMUDIO y col. (Fertil. Steril. , 22:829, 1971)	96,8	6 – 12
ATKINSON y col. (J. Ped. Surg. , 10:115, 1975)	81,0	2,5 – 14
LIPSHULTZ y col. (New Engl. J. Med., 295:15, 1976)	70,0	4 – 12

En resumen, hay clara evidencia de que los testículos criptóquidos pueden tener la espermatogénesis muy afectada ya en el primer año de vida –reflejando un hipogonadismo primario– situación que no se beneficia con la cirugía temprana. Con respecto a las criptorquidias con buena espermatogénesis al momento del diagnóstico, no existe evidencia manifiesta sobre las ventajas del tratamiento tem-

prano versus desventajas del tratamiento más tardío durante la infancia. En todo caso, la posición anómala debe ser resuelta antes del inicio puberal, dado que las células germinales meióticas (espermato-citos) y postmeióticas (espermátides) son muy susceptibles a la temperatura ³¹.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

- El examen físico genital es de suma importancia en todo varón recién nacido con el objeto de determinar si los testículos están presentes. En caso de no palpase las gónadas, deben tomarse los recaudos para descartar que se trate de una niña con hiperplasia suprarrenal congénita completamente virilizada. Si los genitales son ambiguos, debe procederse con el algoritmo diagnóstico de las anomalías del desarrollo sexual. En ambos casos, el manejo del paciente debe ser abordado por un equipo multidisciplinario en un centro de complejidad adecuada.
- Es clínicamente importante para valorar el pronóstico y para tomar una conducta terapéutica, distinguir si la anomalía de posición de la gónada es unilateral o bilateral, definir con la mayor precisión posible la posición de las gónadas y distinguir entre testículo criptórquido, ectópico y retráctil.
- Es conveniente evaluar la función hormonal de las gónadas antes de realizar cualquier tratamiento.
- Una conducta expectante es razonable durante el primer año de vida, dado que la tasa de descenso espontáneo de las gónadas es elevada en dicho período.
- El tratamiento hormonal es eficaz sobre todo cuando las gónadas están en posición inguinal o escrotal alta; no hay evidencias claras de que el tratamiento hormonal produzca efectos deletéreos sobre la función testicular a largo plazo.
- En los pacientes con gónadas en posición inguinal alta o abdominal o en posición ectópica (o sea fuera del trayecto normal de descenso), con defectos anatómicos que impiden el descenso de la gónada o en quienes ha fallado el tratamiento hormonal, el tratamiento quirúrgico es de elección.
- La biopsia testicular realizada por un profesional entrenado durante la cirugía puede dar información sobre el pronóstico espermatogénico en la vida adulta: testículos sin espermatogonias tienen mal pronóstico independientemente de la edad de la cirugía. La cirugía temprana por parte de un profesional entrenado podría ser beneficiosa en aquellos casos en que el recuento de espermatogonias es normal, indicando que la espermatogénesis no tiene un daño primario congénito.

- El riesgo de cáncer testicular está aumentado en pacientes con antecedentes de criptorquidia. No está claro que la edad temprana de la orquidopexia tenga influencia en la disminución del riesgo de cáncer; siempre y cuando se realice antes del desarrollo puberal.
- Luego del tratamiento, el paciente criptórquido debe ser evaluado periódicamente para asegurarse la normal posición de las gónadas y su normal capacidad funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rey RA, Grinspon RP.**
Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, in press: 2011
2. **Rey,R.A., Josso,N., & Forest,M.G.**
Diagnosis and Treatment of Disorders of Sexual Development in Endocrinology.
Jameson,J.L. & De Groot,L.J. (eds.) Saunders-Elsevier, Philadelphia, PA, USA, p. 2191-2228, 2010.
3. **Dym M, Kokkinaki M, He Z.**
Spermatogonial stem cells: mouse and human comparisons.
Birth Defects Res C Embryo Today, 87: 27-34, 2009
4. **Hadziselimovic F, Herzog B.**
Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males.
Hormone Research, 55: 6-10, 2001
5. **Siebert JR.**
Testicular weight in infancy.
Journal of Pediatrics, 100: 835-836, 1982
6. **Cassorla FG, Golden SM, Johnsonbaugh RE, Heroman WM, Loriaux DL, Sherins RJ.**
Testicular volume during early infancy.
Journal of Pediatrics, 99: 742-743, 1981
7. **Rey R.**
Regulation of spermatogenesis.
Endocrine Development, 5: 38-55, 2003
8. **Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A.**
Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism.
Endocrine Reviews, 29: 560-580, 2008

9. **Feng S, Ferlin A, Truong A, Bathgate R, Wade JD, Corbett S, Han S, Tannour-Louet M, Lamb DJ, Foresta C, AgoulNIK AI.**
INSL3/RXFP2 signaling in testicular descent.
Annals of the New York Academy of Sciences, 1160: 197-204, 2009
10. **Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C.**
Genetic alterations associated with cryptorchidism.
JAMA: The Journal of the American Medical Association, 300: 2271-2276, 2008
11. **Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jorgensen N, Rajpert-De ME, Thorsson AV, Thorup J, Main KM.**
Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences.
Acta Paediatrica, 96: 611-616, 2007
12. **Nation TR, Balic A, Southwell BR, Newgreen DF, Hutson JM.**
The hormonal control of testicular descent.
Pediatric Endocrinology Review, 7: 22-31, 2009
13. **Josso N, Picard JY, Rey R, Clemente N.**
Testicular Anti-Müllerian Hormone: History, Genetics, Regulation and Clinical Applications.
Pediatric Endocrinology Review, 3: 347-358, 2006
14. **Josso N, Picard JY, Imbeaud S, di Clemente N, Rey R.**
Clinical aspects and molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome.
Clinical Endocrinology, 47: 137-144, 1997
15. **Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY.**
AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome.
Human Reproduction Update, 11: 351-356, 2005
16. **Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M.**
Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries.
Lancet, 363: 1264-1269, 2004
17. **Hutson JM, Hasthorpe S.**
Abnormalities of testicular descent.
Cell and Tissue Research, 322: 155-158, 2005
18. **Virtanen HE, Toppari J.**
Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism.
Human Reproduction Update, 14: 49-58, 2008
19. **Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM.**
The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review.
International Journal of Andrology, 31: 1-11, 2008

20. **Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR.**
Prevalence and natural history of cryptorchidism.
Pediatrics, 92: 44-49, 1993
21. **Thong MK, Lim CT, Fatima H.**
Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age.
Pediatric Surgery International, 13: 37-41, 1998
22. **Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, Spinelli C, Tognetti S, Boldrini A.**
Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants.
Journal of Endocrinological Investigation, 25: 709-715, 2002
23. **Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, Skakkebaek NE, Petersen JH, Jorgensen N, Toppari J.**
Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up.
Human Reproduction, 20: 1928-1932, 2005
24. **Agarwal PK, Diaz M, Elder JS.**
Retractile testis--is it really a normal variant?
Journal of Urology, 175: 1496-1499, 2006
25. **Hack WW, Sijstermans K, van DJ, van der Voort-Doedens LM, de Kok ME, Hobbelt-Stoker MJ.**
Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys.
Archives of Disease in Childhood, 92: 17-20, 2007
26. **Docimo SG.**
Testicular descent and ascent in the first year of life.
Urology, 48: 458-460, 1996
27. **Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group.**
Consensus statement on management of intersex disorders.
Archives of Disease in Childhood, 91: 554-563, 2006
28. **Sharpe RM, Skakkebaek NE.**
Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects.
Fertility and Sterility, 89: e33-e38, 2008
29. **Setchell BP.**
The Parkes Lecture. Heat and the testis.
Journal of Reproduction and Fertility, 114: 179-194, 1998
30. **Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F.**
Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism.
Human Reproduction, 10: 613-619, 1995

31. **Bergh A, Soder O.**
Studies of cryptorchidism in experimental animal models.
Acta Paediatrica, 96: 617-621, 2007
32. **Hadziselimovic F, Herzog B, Seguchi H.**
Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations.
Journal of Pediatric Surgery, 10: 19-26, 1975
33. **Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R.**
Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty.
J Anat, 134 (Pt 2): 351-363, 1982
34. **Cortes D, Müller J, Skakkebæk NE.**
Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods.
International Journal of Andrology, 10: 589-596, 1987
35. **Rey RA, Campo SM, Bedecarrás P, Nagle CA, Chemes HE.**
Is infancy a quiescent period of testicular development? Histological, morphometric, and functional study of the seminiferous tubules of the cebus monkey from birth to the end of puberty.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 76: 1325-1331, 1993
36. **Rey R.**
The prepubertal testis: a quiescent or a silently active organ?
Histology and Histopathology, 14: 991-1000, 1999
37. **Chemes HE.**
Infancy is not a quiescent period of testicular development.
International Journal of Andrology, 24: 2-7, 2001
38. **Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR.**
The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism.
Journal of Urology, 174: 1536-1539, 2005
39. **Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW.**
Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy.
Hormone Research, 68: 46-52, 2007
40. **Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F.**
Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism.
BJU International, 100: 1147-1149, 2007
41. **Huff DS, Fenig DM, Canning DA, Carr MG, Zderic SA, Snyder HM, III.**
Abnormal germ cell development in cryptorchidism.
Hormone Research, 55: 11-17, 2001

42. **Mengel W, Hienz HA, Sippe WG, Hecker WC.**
Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life.
Journal of Pediatric Surgery, 9: 445-450, 1974
43. **Bergadá,C., Gottlieb,S., & Chemes,H.**
Management of cryptorchidism during childhood in Current topics in Andrology. Oshima,H. & Burger,H.G. (eds.)
Japan Society of Andrology,Tokyo, p. 224-229, 1993.
44. **Gottlieb SE, Chemes HE, Bergadá C.**
Criptorquidia en la infancia y la adolescencia.
Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires, 36: 115-121, 1994
45. **Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F.**
Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children.
Hormone Research, 55: 18-20, 2001
46. **Ivell R, Hartung S.**
The molecular basis of cryptorchidism.
Molecular Human Reproduction, 9: 175-181, 2003
47. **Ivell R, Anand-Ivell R.**
Biology of insulin-like factor 3 in human reproduction.
Human Reproduction Update, 15: 463-476, 2009
48. **Ferlin A, Simonato M, Bartoloni L, Rizzo G, Bettella A, Dottorini T, Dallapiccola B, Foresta C.**
The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88: 4273-4279, 2003
49. **Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Young J.**
Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships.
European Journal of Endocrinology, 162: 835-851, 2010
50. **Huhtaniemi IT.**
The role of mutations affecting gonadotrophin secretion and action in disorders of pubertal development.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 16: 123-138, 2002
51. **Grinspon RP, Rey RA.**
Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism.
Hormone Research in Paediatrics, 73: 81-92, 2010

52. **Ozisik G, Mantovani G, Achermann JC, Persani L, Spada A, Weiss J, Beck-Peccoz P, Jameson JL.**
An Alternate Translation Initiation Site Circumvents an Amino-Terminal DAX1 Nonsense Mutation Leading to a Mild Form of X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88: 417-423, 2003
53. **Bergadá I, Andreone L, Bedecarrás P, Ropelato MG, Copelli S, Laissue P, Rey RA, Campo SM.**
Seminiferous tubule function in delayed-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita associated with incomplete hypogonadotrophic hypogonadism.
Clinical Endocrinology, 68: 240-246, 2008
54. **Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Gruters A, Simoni M.**
Hypothalamic and Gonadal Components of Hypogonadism in Boys with Prader-Labhart- Willi Syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91: 892-898, 2006
55. **Lee MM, Misra M, Donahoe PK, MacLaughlin DT.**
MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions.
Molecular and Cellular Endocrinology, 211: 91-98, 2003
56. **Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Jong FH, Weber RF.**
The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls.
International Journal of Andrology, 32: 453-461, 2009
57. **Garat, J.M. & Gosálbez, R.**
Urología Pediátrica.
Salvat Editores S.A., Barcelona, 1987.
58. **Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergadá C, Campo S, Rey RA.**
Time Course of the Serum Gonadotropin Surge, Inhibins, and Anti-Müllerian Hormone in Normal Newborn Males during the First Month of Life.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91: 4092-4098, 2006
59. **Bay K, Virtanen HE, Hartung S, Ivell R, Main KM, Skakkebaek NE, Andersson AM, Toppari J.**
Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92: 4020-4027, 2007
60. **Berkowitz GS, Lapinski RH.**
Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study.
Paediatr Perinat Epidemiol, 10: 39-51, 1996
61. **Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A.**
Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias.
Epidemiology, 10: 64-69, 1999

62. **Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE.**
Risk factors for cryptorchidism and hypospadias.
Journal of Urology, 161: 1606-1609, 1999
63. **Olea N, Olea-Serrano F, Lardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A.**
Inadvertent exposure to xenoestrogens in children.
Toxicology and Industrial Health, 15: 151-158, 1999
64. **Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Nicolas JC.**
Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation.
Molecular and Cellular Endocrinology, 178: 99-105, 2001
65. **Diamond DA, Borer JG, Peters CA, Cilento BG, Sorcini A, Kaefer M, Paltiel HJ.**
Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion.
BJU International, 91: 675-677, 2003
66. **Anding R, Fasnacht-Urban E, Walz PH.**
["Acute scrotum" in the neonate. Adrenal haemorrhage as cause].
Urologe Ausgabe A, 39: 48-51, 2000
67. **Avolio L, Fusillo M, Ferrari G, Chiara A, Bragheri R.**
Neonatal adrenal hemorrhage manifesting as acute scrotum: timely diagnosis prevents unnecessary surgery.
Urology, 59: 601, 2002
68. **Anigstein CR.**
Longitud y diámetro del pene en niños de 0 a 14 años de edad.
Archivos Argentinos de Pediatría, 103: 401-405, 2005
69. **Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM.**
Hypogonadotropic hypogonadism.
Semin Reprod Med, 20: 327-338, 2002
70. **Cohen LE, Radovick S.**
Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies.
Endocrine Reviews, 23: 431-442, 2002
71. **Jennings RW.**
Prune belly syndrome.
Semin Pediatr Surg, 9: 115-120, 2000
72. **Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB.**
Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults.
Clin Chem Lab Med, 40: 1151-1160, 2002

73. **Bergadá C, Farías NE, Romero de Behar BM, Cullen M.**
Abnormal sex chromatin pattern in cryptorchidism, girls with short stature and other endocrine patients.
Helvetica Paediatrica Acta, 24: 372-377, 1969
74. **Gottlieb S, Rey RA, Malozowski S.**
Klinefelter syndrome and cryptorchidism.
JAMA: The Journal of the American Medical Association, 301: 1436-1437, 2009
75. **Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome:**
A National Registry Study.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88: 622-626, 2003
76. **Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E.**
Klinefelter's syndrome.
Lancet, 364: 273-283, 2004
77. **Courant F, Aksglæde L, Antignac JP, Monteau F, Sørensen K, Andersson AM, Skakkebak NE, Juul A, Bizet BL.**
Assessment of Circulating Sex Steroid Levels in Prepubertal and Pubertal Boys and Girls by a Novel Ultrasensitive Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95: 82-92, 2010
78. **Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J.**
Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. I.
Evidence for testicular activity in early infancy. *Journal of Clinical Investigation*, 53: 819-828, 1974
79. **Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A.**
Diurnal rhythms of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Testosterone secretion before the onset of male puberty.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84: 29-37, 1999
80. **Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P.**
Testosterone Measured by 10 Immunoassays and by Isotope-Dilution Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Sera from 116 Men, Women, and Children.
Clinical Chemistry, 49: 1381-1395, 2003
81. **Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, Holm M, Skakkebak NE, Andersson AM.**
Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90: 3410-3418, 2005
82. **Josso N.**
Paediatric applications of anti-Müllerian hormone research.
1992 Andrea Prader Lecture. *Hormone Research*, 43: 243-248, 1995

83. **Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML, Chang YC, MacLaughlin DT.**
Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads.
New England Journal of Medicine, 336: 1480-1486, 1997
84. **Belville C, Josso N, Picard JY.**
Persistence of Müllerian derivatives in males.
American Journal of Medical Genetics, 89: 218-223, 1999
85. **Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, Roger D, Lahlou N.**
Effects of an Early Postnatal Treatment of Hypogonadotropic Hypogonadism with a Continuous Subcutaneous Infusion of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93: 2202-2205, 2008
86. **De Schepper J, Verlinde F, Cortvrindt R, Callewaert M, Smits J.**
Serum inhibin B in normal term-born male and female neonates during the first week of life.
European Journal of Pediatrics, 159: 465-469, 2000
87. **Bergadá I, Ballerini MG, Ayuso S, Groome NP, Bergadá C, Campo S.**
High serum concentrations of dimeric inhibins A and B in normal newborn girls.
Fertility and Sterility, 77: 363-365, 2002
88. **Bergadá I, Rojas G, Ropelato MG, Ayuso S, Bergadá C, Campo S.**
Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty.
Clin Endocrinol (Oxf), 51: 455-460, 1999
89. **Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wolffe J, Bidlingmaier F, Klingmüller D.**
Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85: 134-138, 2000
90. **Andersson A, Skakkebaek NE.**
Serum inhibin B levels during male childhood and puberty.
Molecular and Cellular Endocrinology, 180: 103-107, 2001
91. **De Rosa M, Lupoli G, Mennitti M, Zarrilli S, Mirone V, Lombardi G.**
Congenital bilateral anorchia: clinical, hormonal and imaging study in 12 cases.
Andrologia, 28: 281-285, 1996
92. **Ibáñez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, de Zegher F.**
Hypersecretion of FSH in Infant Boys and Girls Born Small for Gestational Age.
J Clin Endocrinol Metab, 87: 1986-1988, 2002
93. **Ratcliffe S.**
Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities.
Archives of Disease in Childhood, 80: 192-195, 1999

94. Aksglæde L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebak NE, Juul A.
Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome.
Human Reproduction Update, 12: 39-48, 2006
95. Aksglæde L, Petersen JH, Main KM, Skakkebak NE, Juul A.
High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome.
European Journal of Endocrinology, 157: 345-350, 2007
96. Bastida MG, Bergadá I, Andreone L, Ropelato MG, Bedecarrás P, del Rey G, Boywitt A, Campo SM, Rey R, Gottlieb S.
Síndrome de Klinefelter: evaluación de la función endocrina de las células de Leydig y Sertoli en la infancia y adolescencia.
Revista Argentina de Andrología, 14: 79-89, 2005
97. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, del Rey G, Boywitt A, Ropelato MG, Cassinelli H, Arcari A, Campo S, Gottlieb S.
Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome.
Clinical Endocrinology, 67: 863-870, 2007
98. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M.
Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter Syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89: 1864-1868, 2004
99. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF, Zinn A.
Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome.
Hormone Research, 64: 39-45, 2005
100. Karges B, de Roux N.
Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome.
Endocrine Development, 8: 67-80, 2005
101. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, Plummer L, Hughes V, Seminara S, Cheng YZ, Li WP, Maccoll G, Eliseenkova AV, Olsen SK, Ibrahimi OA, Hayes FJ, Boepple P, Hall JE, Bouloux P, Mohammadi M, Crowley WW.
Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.
Journal of Clinical Investigation, 117: 457-463, 2007
102. Cole LW, Sidis Y, Zhang C, Quinton R, Plummer L, Pignatelli D, Hughes VA, Dwyer AA, Raivio T, Hayes FJ, Seminara SB, Huot C, Alos N, Speiser P, Takeshita A, Van VG, Pearce S, Crowley WF, Jr., Zhou QY, Pitteloud N.
Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotrophin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93: 3551-3559, 2008

- 103. Maghnie M, Vanzulli A, Paesano P, Bragheri R, Palladini G, Preti P, Del Maschio A, Severi F.**
The accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography compared with surgical findings in the localization of the undescended testis.
Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, 148: 699-703, 1994
- 104. Nguyen HT, Coakley F, Hricak H.**
Cryptorchidism: strategies in detection.
European Radiology 9:336, 1999
- 105. Siemer S, Humke U, Hildebrandt U, Karadiakos N, Ziegler M.**
Diagnosis of nonpalpable testes in childhood: comparison of magnetic resonance imaging and laparoscopy in a prospective study.
European Journal of Pediatric Surgery, 10: 114-118, 2000
- 106. Elder JS.**
Ultrasonography Is Unnecessary in Evaluating Boys With a Nonpalpable Testis.
Pediatrics, 110: 748-751, 2002
- 107. Kulle AE, Riepe FG, Melchior D, Hiort O, Holterhus PM.**
A Novel Ultrapressure Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Androstenedione, Testosterone, and Dihydrotestosterone in Pediatric Blood Samples: Age- and Sex-Specific Reference Data.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95: 2399-2409, 2010
- 108. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM.**
Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism.
J Clin Endocrinol Metab, 87: 3598-3602, 2002
- 109. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A.**
Decrease of serum sex hormone-binding globulin as a marker of androgen sensitivity. Correlation with clinical response.
Acta Endocrinologica, 120: 540-544, 1989
- 110. Tapanainen J, Martikainen H, Dunkel L, Perheentupa J, Vihko R.**
Steroidogenic response to a single injection of hCG in pre- and early pubertal cryptorchid boys.
Clinical Endocrinology, 18: 355-362, 1983
- 111. Kolon TF, Miller OF.**
Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test.
Journal of Urology, 166: 1451-1454, 2001
- 112. Rivarola MA, Bergadá C, Cullen M.**
HCG stimulation test in prepubertal boys with cryptorchidism, in bilateral anorchia and in male pseudohermaphroditism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 31: 526-530, 1970

113. **Forest MG.**
Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children.
J Clin Endocrinol Metab, 49: 132-137, 1979
114. **Baillie CT, Fearn G, Kitteringham L, Turnock RR.**
Management of the impalpable testis: the role of laparoscopy.
Archives of Disease in Childhood, 79: 419-422, 1998
115. **Zaccara A, Spagnoli A, Capitanucci ML, Villa M, Lucchetti MC, Ferro F.**
Impalpable testis and laparoscopy: when the gonad is not visualized.
JSLs, 8: 39-42, 2004
116. **McEachern R, Houle AM, Garel L, Van Vliet G.**
Lost and found testes: the importance of the hCG stimulation test and other testicular markers to confirm a surgical declaration of anorchia.
Hormone Research, 62: 124-128, 2004
117. **Müller J, Skakkebaek NE.**
Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death.
International Journal of Andrology, 6: 143-156, 1983
118. **Pasqualini T, Chemes H, Rivarola MA.**
Testicular testosterone levels during puberty in cryptorchidism.
Clinical Endocrinology, 15: 545-554, 1981
119. **Rivarola MA, Pasqualini T, Chemes HE.**
Testicular testosterone and dihydrotestosterone during sexual development in humans.
Journal of Steroid Biochemistry, 19: 961-964, 1983
120. **Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar CJH.**
Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone.
Clinical Endocrinology, 56: 215-221, 2002
121. **Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, Chaussain JL, Josso N.**
Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related during normal and precocious pubertal development.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 77: 1220-1226, 1993
122. **Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, Domené HM, Rey RA.**
Basal Follicle-Stimulating Hormone and Peak Gonadotropin Levels after Gonadotropin-Releasing Hormone Infusion Show High Diagnostic Accuracy in Boys with Suspicion of Hypogonadotropic Hypogonadism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95: 2811-2818, 2010

123. **Wikström AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L.**
Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91: 4705-4708, 2006
124. **Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE.**
Longitudinal Studies of Inhibin B Levels in Boys and Young Adults with Klinefelter Syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88: 888-891, 2003
125. **Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T, Dunkel L.**
Klinefelter Syndrome in Adolescence: Onset of Puberty Is Associated with Accelerated Germ Cell Depletion.
J Clin Endocrinol Metab, 89: 2263-2270, 2004
126. **Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M.**
Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome.
J Clin Endocrinol Metab, 89: 1864-1868, 2004
127. **Hori Y.**
Diagnostic laparoscopy guidelines: This guideline was prepared by the SAGES Guidelines Committee and reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), November 2007.
Surgical Endoscopy, 22: 1353-1383, 2008
128. **Pyörälä S, Huttunen NP, Uhari M.**
A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 80: 2795-2799, 1995
129. **Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, Soares BG.**
Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials.
Pediatric Surgery International, 20: 357-359, 2004
130. **Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ.**
Prepubertal Orchiopexy for Cryptorchidism May be Associated With Lower Risk of Testicular Cancer.
Journal of Urology, 178: 1440-1446, 2007
131. **Elyas R, Guerra LA, Pike J, DeCarli C, Betolli M, Bass J, Chou S, Sweeney B, Rubin S, Barrowman N, Moher D, Leonard M.**
Is Staging Beneficial for Fowler-Stephens Orchiopexy? A Systematic Review.
Journal of Urology, 183: 2012-2019, 2010
132. **Comité Nacional de Endocrinología.**
Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia.
Archivos Argentinos de Pediatría, 107: 176-180, 2009

133. **Thorsson AV, Christiansen P, Ritzen M.**
Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art.
Acta Paediatrica, 96: 628-630, 2007
134. **Hadziselimovic F.**
Cryptorchidism, its impact on male fertility.
European Urology, 41: 121-123, 2001
135. **Demirbilek S, Atayurt HF, Celik N, Aydin G.**
Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys?
Pediatric Surgery International, 12: 591-594, 1997
136. **Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C.**
Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial.
Journal of Urology, 173: 974-977, 2005
137. **Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J, Dunkel L.**
Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival.
Pediatric Research, 40: 351-356, 1996
138. **Erkkila K, Henriksen K, Hirvonen V, Rannikko S, Salo J, Parvinen M, Dunkel L.**
Testosterone regulates apoptosis in adult human seminiferous tubules in vitro.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82: 2314-2321, 1997
139. **Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S.**
Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult.
Journal of Clinical Investigation, 100: 2341-6, 1997
140. **Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jorgensen N, Kollin C, Lindahl S, Lackgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De ME, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H.**
Nordic consensus on treatment of undescended testes.
Acta Paediatrica, 96: 638-643, 2007
141. **Hadziselimovic F, Zivkovic D.**
Is the prohibition of hormonal treatment for cryptorchidism, as suggested by the Nordic consensus group, justifiable?
Acta Paediatrica, 96: 1368-1369, 2007
142. **Esposito C, Caldamone AA, Settini A, El-Ghoneimi A.**
Management of boys with nonpalpable undescended testes.
Nature Clinical Practice Urology, 5: 252-260, 2008

- 143. Docimo SG.**
The Results of Surgical Therapy for Cryptorchidism: A Literature Review and Analysis.
Journal of Urology, 154: 1148-1152, 1995
- 144. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, lackgren G, Nordenskjold A, Taskinen S.**
Surgical treatment of undescended testes.
Acta Paediatrica, 96: 631-637, 2007
- 145. Kollin C, Hesser U, Ritzen EM, Karpe B.**
Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, controlled study.
Acta Paediatrica, 95: 318-324, 2006
- 146. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzen EM.**
Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years.
Journal of Urology, 178: 1589-1593, 2007
- 147. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Sijstermans K, Meijer RW, Pierik FH.**
Reduction in the number of orchidopexies for cryptorchidism after recognition of acquired undescended testis and implementation of expectative policy.
Acta Paediatrica, 96: 915-918, 2007
- 148. American Academy of Pediatrics SoU.**
Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia.
American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 97: 590-594, 1996
- 149. Hadziselimovic F, Herzog B.**
The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility.
Lancet, 358: 1156-1157, 2001
- 150. Cortes D, Thorup J, Lindenberg S, Visfeldt J.**
Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy.
BJU International, 91: 670-674, 2003
- 151. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ.**
Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer.
Journal of Urology, 178: 1440-1446, 2007
- 152. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O.**
Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer.
New England Journal of Medicine, 356: 1835-1841, 2007

153. **Pettersson A, Akre O, Richiardi L.**
Correction of Cryptorchidism and Testicular Cancer (authors' reply).
New England Journal of Medicine, 357: 826-827, 2007
154. **Myrup C, Schnack TH, Wohlfahrt J.**
Correction of Cryptorchidism and Testicular Cancer (Letter).
New England Journal of Medicine, 357: 825-826, 2007
155. **Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens RN.**
Correction of Cryptorchidism and Testicular Cancer (Letter).
New England Journal of Medicine, 357: 826, 2007
156. **Schultz KE, Walker J.**
Testicular torsion in undescended testes.
Annals of Emergency Medicine, 13: 567-569, 1984
157. **Williamson RC.**
Torsion of the testis and allied conditions.
British Journal of Surgery, 63: 465-476, 1976
158. **Riegler HC.**
Torsion of intra-abdominal testis: an unusual problem in diagnosis of the acute surgical abdomen.
Surgical Clinics of North America, 52: 371-374, 1972
159. **Frank RG, Gerard PS, Barbera JT, Lindsay K, Wise GJ.**
Torsion of an intraabdominal testis tumor presenting as an acute abdomen.
Urologic Radiology, 12: 50-52, 1990
160. **Abratt RP, Reddi VB, Sarembock LA.**
Testicular cancer and cryptorchidism.
British Journal of Urology, 70: 656-659, 1992
161. **Forman D, Pike MC, Davey G, Dawson S, Baker K, Chilvers CED, Oliver RTD, Coupland CAC.**
Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise.
British Medical Journal, 308: 1393-1399, 1994
162. **Pinczowski D, McLaughlin JK, lackgren G, Adami HO, Persson I.**
Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia.
Journal of Urology, 146: 1291-1294, 1991
163. **Dieckmann KP, Pichlmeier U.**
Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors.
World Journal of Urology, 22: 2-14, 2004

164. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M.
Familial Coaggregation of Cryptorchidism, Hypospadias, and Testicular Germ Cell Cancer: A Nationwide Cohort Study.
Journal of the National Cancer Institute, 102: 187-192, 2010
165. Guminska A, Oszukowska E, Kuzanski W, Sosnowski M, Wolski JK, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Niedzielski J, Kula K, Slowikowska-Hilczer J.
Less advanced testicular dysgenesis is associated by a higher prevalence of germ cell neoplasia.
International Journal of Andrology, 33: e153-e162, 2010
166. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB.
Testicular cancer in cryptorchids.
Cancer, 49: 1023-1030, 1982
167. Akre O, Pettersson A, Richiardi L.
Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis.
International Journal of Cancer, 124: 687-689, 2009
168. Martin DC.
Malignancy in the cryptorchid testis.
Urologic Clinics of North America, 9: 371-376, 1982
169. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM.
Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 20: 77-90, 2006
170. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Jorgensen N, Main KM, Leffers H, Andersson AM, Juul A, Jensen TK, Toppari J.
Testicular cancer trends as 'whistle blowers' of testicular developmental problems in populations.
International Journal of Andrology, 30: 198-204, 2007
171. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A.
Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects.
APMIS, 106: 24-34, 1998
172. Johnson KJ, Ross JA, Poynter JN, Linabery AM, Robison LL, Shu XO.
Paediatric germ cell tumours and congenital abnormalities: a Children's Oncology Group study.
British Journal of Cancer, 101: 518-521, 2009
173. Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Rajpert-De ME, Leffers H, Andersson AM, Juul A, Carlsen E, Mortensen GK, Jensen TK, Toppari J.
Is human fecundity declining?
International Journal of Andrology, 29: 2-11, 2006

174. **Hadziselimovic F, Herzog B.**
Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life.
Journal of Urology, 158: 1193-1195, 1997
175. **Kogan SJ, Tennenbaum S, Gill B, Reda E, Levitt SB.**
Efficacy of orchiopexy by patient age 1 year for cryptorchidism.
Journal of Urology, 144: 508-509, 1990
176. **Zamudio Albescú JZ, Bergadá C, Cullen M.**
Male fertility in patients treated for cryptorchidism before puberty.
Fertility and Sterility, 22: 829-833, 1971
177. **Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Fujioka H, Kiyohara H, Matsumoto K, Sonoda T.**
Surgical management of undescended testis: retrospective study of potential fertility in 274 cases.
Journal of Urology, 142: 749-751, 1989
178. **Cortes D, Thorup J, Hogdall E, Norgaard-Pedersen B, Petersen BL, Hogdall C.**
The relation of germ cells per tubule in testes, serum inhibin B and FSH in cryptorchid boys.
Pediatric Surgery International, 23: 163-169, 2007